

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N^o 55

RECHERCHE DE L'ARSENIC

DANS LES

MÉDICAMENTS

PAR

l'Hypophosphite de Soude

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 10 février 1909

PAR

JEAN-BAPTISTE FOLGHÉRA

Né à Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire), le 29 avril 1877



LYON

IMPRIMERIE P. LEGENDRE & C^{ie}
14, Rue Bellecordière, 14

—
1909



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE. — N^o 55

RECHERCHE DE L'ARSENIC

DANS LES

MÉDICAMENTS

PAR

l'Hypophosphite de Soude

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 10 février 1909

PAR

JEAN-BAPTISTE FOLGHÉRA

Né à Bourbon-Lancy (Saône-et-Loire), le 29 avril 1877



LYON

IMPRIMERIE P. LEGENDRE & C^{ie}
14, Rue Bellecordière, 14

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ.	DOYEN.
J. COURMONT	ASSESSSEUR.
LORTET.	DOYEN HONORAIRE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER, TRIPIER

PROFESSEURS

Cliniques medicales.....	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.....		TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD
Clinique ophtalmologique.....		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....		NICOLAS.
Physique médicale.....		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique.....		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.....		POLLOSSON A.)
Matière médicale et Botanique.....		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle medicale		HUGOUNENQ.
Anatomie.....		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.....		BEAUVISAGE
Physiologie.....		GUIART.
Pathologie interne.....		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique.....		MORAT.
Médecine opératoire.....		ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée.....		COLLET.
Médecine légale.....		PAVIOT.
Hygiène.....		POLLOSSON (M.
Thérapeutique		ARLONG.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Propédeutique chirurgicale.....	MM. BERARD,	agrégé
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.	—
Chirurgie infantile.....	NOVÉ-JOSSERAND—	
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements.....	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.....	MOREAU,	—
Embryologie.....	REGAUD,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	REGAUD.	J. LÉPINE.	VORON.
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	NOGIER.
COURMONT (P.).	GAYET.	MARTIN (Et.).	MOUNEYRAT.
CHATIN.	MOREL.	CAVAILLON	LATARJET Ch...
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE	BERIEL Ch...
FIXIER.	PATEL.		

M. BA YLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. FLORENCE, Président ; M. BARRAL, Assesseur ;
MM. MOREAU et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'arsenic et de ses composés, des études nombreuses et approfondies ont été faites, ayant trait aux propriétés, aux méthodes de recherche, à la toxicologie de ces corps. Et il semble bien téméraire d'aborder un sujet, sur lequel tout paraît avoir été dit.

Aussi, notre but n'a-t-il pas été de rééditer des choses anciennes et connues, mais d'envisager la question arsenicale à un point de vue original et pratique.

Nous nous sommes attaché à la recherche de l'arsenic dans les médicaments par un procédé connu, mais non généralisé, procédé sûr, autant que rapide pour le pharmacien, soucieux de la pureté de ses produits et n'ayant pas à sa disposition un laboratoire perfectionné ou ayant perdu l'habitude de manipulations longues et délicates.

Notre travail sera divisé de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, nous ferons un exposé très succinct de l'histoire de l'arsenic.

Dans le second chapitre, nous passerons en revue les diverses méthodes employées à la recherche de l'arsenic.

Dans le troisième chapitre, nous exposerons notre travail, consistant dans le choix d'une méthode pour la recherche de l'arsenic, principalement comme impureté dans les médicaments, les motifs de notre préférence et les applications diverses de la méthode.

Dans le dernier chapitre, nous tirerons les conclusions de nos multiples expériences.

CHAPITRE PREMIER

Historique et Bibliographie

Dès l'antiquité, l'arsenic fut connu sous forme de sulfures dénommés sandaracha (réalgar) et arsenic jaune (orpiment).

Berthelot (1) cite un passage d'Olympiodore, alchimiste grec du Ve siècle, démontrant qu'à cette époque déjà, on savait préparer l'arsenic et l'acide arsénieux.

En 1694, Schroeder le préparait par action du charbon sur As_2O_3 .

Mais c'est Brandt, le premier, qui révéla, en 1733, les propriétés caractéristiques de l'arsenic et donna un procédé pour l'extraire de l'acide arsénieux.

En 1775, Scheele découvrit l'hydrogène arsénié gazeux et l'acide arsénique As_2O_5 .

Etat naturel. — L'arsenic est très répandu dans la nature, mais rarement à l'état natif. Dans ce cas, il

(1) Berthelot. *Bull. Soc. Chim.*, 49 p. 961.

forme de petites masses fibreuses grenues ou compactes, dont la cassure fraîche offre un éclat métallique, noircissant promptement à l'air. Ces masses sont souvent accompagnées de sulfures d'argent et d'étain (Sainte-Marie-aux-Mines, en Alsace ; Freyberg, en Saxe).

L'arsenic existe dans un certain nombre de combinaisons naturelles à l'état de sulfures, tels que le réalgar et l'orpiment, et plus souvent, à l'état d'arséniures et d'arsénio-sulfures de fer (mispikel), de nickel, de cobalt, dont on exploite les minerais.

Il existe aussi à l'état de sulfo-arséniates et d'arséniates. C'est sous cette dernière forme qu'on le rencontre dans un certain nombre d'eaux minérales (Plombières, la Bourboule, etc.). Sa présence a été signalée par Bonjean (1) dans la source Brault, à Sail-sous-Couzan, et par Parmentier (2) dans la source du Croisat.

Armand Gautier (3) prétend que l'eau de mer renferme 0 gr. 00001 d'arsenic par litre sous les deux formes, minérale et organique.

D'après les recherches d'Armand Gautier (4), le problème de l'arsenic normal est actuellement résolu et sa présence scientifiquement démontrée dans les productions épidermiques, tels que poils, plumes,

(1) E. Bonjean. *Bull. Soc. chim.*, 1900, 23, p. 405 et 408.

(2) Parmentier. *C. R.*, 128, p. 1406.

(3) A. Gautier. *C. R.*, 137, p. 232.

(4) A. Gautier. Sur l'existence de l'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes. *C. R.*, t. 129, p. 929, 936, 1899 (*Bull. Soc. chim.*, 23, p. 4, 1900).

ongles, dans les cellules nerveuses, dans la glande thyroïde des carnivores, des herbivores et de l'homme (environ $1/127000$ du poids de la glande fraîche chez l'homme).

Les recherches de Gabriel Bertrand ont prouvé que toutes les espèces animales, depuis les spongiaires jusqu'aux vertébrés supérieurs, possèdent de l'arsenic à l'état normal. Ce qui permet de supposer que l'arsenic existe dans toutes les cellules vivantes et est nécessaire aussi bien que le carbone, l'azote, le soufre et le phosphore à la vie normale et au développement du protoplasma.

Etat combiné. — Outre ses combinaisons naturelles, l'arsenic forme également des composés chimiques, minéraux et organiques.

I. — COMPOSÉS MINÉRAUX.

1^o *Composés hydrogénés.* — On connaît deux hydrures : l'un solide, peu important ; l'autre gazeux, important en toxicologie, correspondant par sa formule AsH_3 à AzH_3 et PH_3 , dont les propriétés sont utilisées dans l'appareil de Marsh.

Avec les quatre métalloïdes halogènes, l'arsenic forme aussi des composés : les fluorures, étudiés par Moissan (1), les chlorures, bromures, iodures d'arsenic.

2^o *Composés oxygénés.* — On en connaît surtout deux très importants : l'anhydride arsénieux, As_2O_3

(1) Moissan. C. R., 99, p. 874. (1884). Le Fluor et ses composés.

qui, uni aux bases, donne naissance aux arsénites, et l'anhydride arsénique, As^2O^5 , puis l'acide arsénique, H^3AsO^4 , pouvant donner naissance à trois séries de sels : les méta, pyro et orthoarséniates ; ces derniers seuls sont stables à l'état dissous.

3^o *Composés sulfurés.* — On connaît cinq combinaisons du soufre avec l'arsenic, dont les plus importantes sont le bisulfure As^2S^2 et le trisulfure As^2S^3 .

Le trisulfure et le pentasulfure As^2S^5 correspondent aux oxydes As^2O^3 et As^2O^5 et, comme eux, ont des sels correspondants : les sulfarsénites et les sulfarséniates. Entre ces deux classes de sels, il en existe une intermédiaire, celle des sulfoxyarséniates (1).

4^o *Autres composés minéraux.* — Enfin, on connaît des combinaisons de l'arsenic avec le sélénium (2), le tellure (3), le phosphore (4 et 5).

II. — COMPOSÉS ORGANIQUES

En 1760, Cadet, distillant un mélange d'acétate de potassium et d'acide arsénieux, obtint un liquide d'odeur désagréable, fumant à l'air. C'est le premier produit où l'on voit l'arsenic associé au carbone.

Bunsen, de 1837 à 1843, étudia ce produit et mon-

(1) Preis. *Liebig's Annalen*, 257, p. 178.

(2) E. Gzarvazi. D. Chem. Gesell., 2, p. 2654 et 30, p. 244.

(3) Oppenheim. *Journal f. Prakt.*, 71, p. 278.

(4) E. Ritter. *Bull. Soc. chim.*, 21, p. 151.

(5) Janowski. D. Chem. Gesell., 6, p. 216.

tra qu'il renferme l'oxyde d'un radical composé, le *cacodyle*, dont il prépara de nombreux dérivés, mais la synthèse du cacodyle ne fut effectuée qu'en 1861 par Cahours et Riche, par action de l'iodure de méthyle sur l'arséniure de sodium.

Depuis, nombreux furent les travaux sur ce chapitre intéressant de la chimie organique.

L'arsenic, tout comme l'azote et le phosphore, entre dans la molécule des composés organiques et peut former des composés analogues aux amines et dérivant théoriquement de Az H^3 , hydrogène arsénié, où un ou plusieurs atômes d'H sont remplacés par autant de radicaux gras ou aromatiques. Ces corps répondent aux formules :

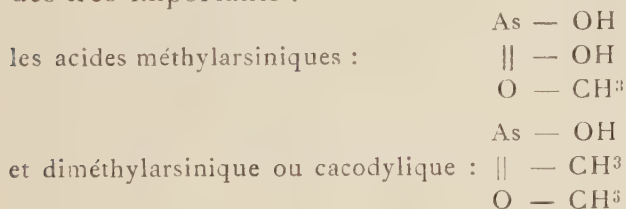


qu'on dénomme.

Arsines primaires — secondaires — tertiaires

Les arsines diffèrent néanmoins des amines par la propriété qu'elles ont de former avec les halogènes, l'oxygène et le soufre, des composés où l'arsenic est tri ou pentavalent.

C'est ainsi qu'avec l'oxygène, on obtient deux acides très importants :



dont les sels, cacodylates et méthylarsinates, sont employés journellement en thérapeutique.

Parmi les composés organiques de l'arsenic, nous devons citer :

L'énésol ou salicylarsinate de mercure et l'atoxyl, médicament actuellement à l'ordre du jour, sel monosodique de l'anilide de l'acide orthoarsénique (1), produit découvert en 1863, par M. Béchamp qui l'a obtenu, en chauffant l'arséniate d'aniline et de formule.



et il est assuré que de nombreux produits arséniés organiques viendront encore enrichir l'arsenal thérapeutique.

Arsenic Médicament

Les diverses combinaisons de l'arsenic nous étant connues, nous dirons un mot de son emploi comme médicament.

Dès les temps les plus reculés, l'arsenic était utilisé en thérapeutique. Les Chinois buvaient, comme purgatif, de l'eau ayant séjourné dans des vases en arsenic, et c'est pourquoi Haüp disait : « Ils boivent la santé dans des coupes empoisonnées ».

Mais celui qui, le premier, raisonna et régla l'emploi de l'arsenic en médecine, fut Dioscoride, médecin grec des premiers siècles de notre ère. Il a fait mention des propriétés caustiques et épilatoires de l'arsenic et l'a ordonné à l'état de sulfure ou d'acide arsénieux, seul ou associé à des balsa-

(1) M. Fourneau. *Bull. Pharm.*, p. 186, avril 1907.

miques et à des résineux contre l'asthme, le catarrhe.

Pendant quelques siècles, on employa encore la médication arsenicale, mais au moyen-âge, elle fut abandonnée et ce n'est que vers la fin du XVIII^e siècle que les travaux de Pearson et de Fowler en Angleterre la remirent en honneur.

Depuis, elle a fait des progrès considérables et sa place est définitive dans la thérapeutique.

Si l'arsenic métalloïdique n'est pas employé, par contre on prescrit l'acide arsénieux, l'arsénite de potasse, les arséniates de soude, de fer, etc.

Au Codex, sont inscrites les préparations suivantes :

Liqueur de Boudin : solution à 1 0/0 d'acide arsénieux.

Liqueur de Fowler : solution à 1 0/0 d'acide arsénieux à l'état d'arsénite de potasse.

Liqueur de Pearson : solution à 1/600 d'arséniate de soude.

Qui, pendant longtemps, furent les seules employées.

Mais, depuis 1899, grâce aux nombreuses recherches d'A. Gautier, cette liste s'est enrichie de deux acides arséniés organiques qui, très rapidement, ont pris une importance capitale : les acides cacodylique et méthylarsinique, déjà cités, et prescrits surtout sous forme de sels de soude, de fer, etc.

Arsenic toxique

Pour compléter les généralités sur l'arsenic, nous dirons un mot de sa toxicologie.

Dioscoride indiquait bien que l'arsenic provoquait des douleurs d'intestin; mais c'est Pierre d'Albano (1), professeur à Padoue au XIII^e siècle qui semble avoir donné le premier les symptômes de l'empoisonnement par l'arsenic et principalement les accidents paralytiques.

Orfila (2) attribue aussi à l'arsenic les nombreux empoisonnements des XIII^e, XIV^e, XV^e siècles.

Au XV^e siècle, l'Aqua di Toffana, employée en Italie par la célèbre empoisonneuse Toffana, n'était qu'une solution arsenicale.

Aux XVII^e et XVIII^e siècles, en France, les empoisonnements sont dûs certainement à l'arsenic. Tout porte à croire que la poudre de succession, employée par la Voisin, était arsenicale.

Au XIX^e siècle, l'arsenic est encore le poison le plus courant. Sur 1850 empoisonnements, 804 sont occasionnés par l'arsenic, de 1835 à 1875 selon Chapuis (3).

De nos jours, il semble être encore fréquemment utilisé.

Parmi tous ces empoisonnements, certains ont fait grand bruit. Citons l'affaire Boursier (1823), le procès de Mme Lafarge (1840), celui d'Hélène Jegado (1851), exécutée en 1852 et enfin, plus près de nous, l'affaire Danval (1879), qui malgré les

(1) Wertheimer. *Dictionnaire Physiologique* de Richet. 1, p. 679.

(2) Orfila. *Dictionnaire des Sciences médicales*.

(3) Chapuis. *Traité de toxicologie*, p. 43 (Paris 1882).

expertises de Bouis, fut condamné et dont l'innocence vient seulement d'être reconnue.

De tous les poisons, l'arsenic est certainement celui qui fut le plus employé. Pourquoi ? Il est facile de le comprendre. Son aspect, sa faible saveur, son action efficace sous un volume restreint, la facilité avec laquelle on peut se le procurer sont autant de raisons pour qu'il ait eu la préférence.

Mais la raison prépondérante, c'était la difficulté, pour ne pas dire l'impossibilité, de le retrouver dans l'organisme. Car il est à remarquer que dès l'apparition et le perfectionnement des méthodes pour la recherche de l'arsenic, le nombre des empoisonnements diminue, ainsi que le montrent les statistiques.

Remarquons, en passant, les modes d'intoxication : outre les empoisonnements criminels, dont nous avons parlé il existe :

1) Des empoisonnements professionnels, chez les ouvriers en papiers peints, par exemple, qui manipulent en grand l'acide arsénieux et les matières colorantes arsenicales : vert de Scheele, de Schweinfurt ; chez les empailleurs, utilisant le savon arsenical de Bécœur ; dans les fabriques de fuschine, où l'on emploie comme oxydant l'acide arsénique.

D'après Hoffmann et Ludwig (1), la plupart des fuschines contiennent de 1 à 3 0/0 d'anhydride arsénieux.

2) Des empoisonnements accidentels. Les eaux

(1) Hofmann et Ludwig. *Rev., d'hygiène*, 1, p. 79, 1879.

de déchets de certaines usines peuvent contaminer des nappes souterraines, dont l'eau devient, par ce fait, arsenicale et toxique : témoins les accidents produits au voisinage de la fabrique de fuschine de Pierre-Bénite (1).

De nombreux empoisonnements à Saint-Denis en 1880 (2), à Wurzburg, en 1869, ont été causés par du pain qui était arsenical.

Les *vins empoisonnés* d'Hyères (3), les *bières arsenicales* de Manchester ont causé plus de 300 morts (4). La cause, suivant l'enquête, aurait été due à l'introduction dans la bière de glucose, contenant de l'arsenic, provenant lui-même de l'acide sulfurique mis en œuvre pour saccharifier l'amidon.

Les bonbons et confitures faits avec du glucose peuvent également être arsenicaux et, par conséquent, toxiques.

Les couleurs d'aniline (5), qui servent à colorer divers objets, ont occasionné de nombreux accidents, ainsi que les étains arsenicaux employés pour l'étagage des ustensiles à l'usage alimentaire, comme le cas s'est produit à Saint-Pétersbourg (6).

(1). Chevalier. *Ann. d'hygiène publ. et de médecine légale*, 2^e série, 25, p. 15 (1866).

(2). *Revue d'hygiène*. 2. p. 417 (1880).

(3) Bordas. *Ann. hyg. publ. et médéc. légale*, 3^e série, 46, p. 97 (1901).

(4) Congit. *Ann. hyg. publ. et médéc. légale*, 3^e série, 20, p. 348, (1888).

(5) Congit. *Ann. hyg. publ. et médéc. légale*, 3^e série, 34, p. 113 (1890).

(6) *Journal pharm. et chimie*, 6^e série, 15, p. 627 (1902).

Parmi les empoisonnements accidentels, on peut ranger ceux causés par la médication arsénicale, non réglée avec prudence.

D'autre part, combien de cas mortels dûs à l'ingestion de médicaments impurs, contenant de l'arsenic comme impureté, tels que le sulfate de soude, les phosphates de chaux, de soude, le sous-nitrate de bismuth, la glycérine, etc.

Joroschky (1) a observé les symptômes de l'intoxication arsénicale chez un diabétique ayant pris des quantités considérables de glycérine.

De même, J. Bougault (2) a trouvé dans certaines glycérines commerciales, employées en pharmacie, des quantités diverses d'arsenic, allant jusqu'à 0,05 d'acide arsénieux par litre.

Aussi voit-on l'utilité et la nécessité de rechercher la présence de l'arsenic dans les médicaments les plus couramment employés. De nombreuses méthodes sont employées: leur examen fera l'objet de notre deuxième chapitre.

(1) Dictionnaire de physiologie de Richet, 1, p. 630.

(2) J. Bougault. *Journal phys. et chim.*, 6^e série, 15, p. 627 (1902).

CHAPITRE II

Méthodes de recherche de l'Arsenic

Pour plus de clarté, nous diviserons ces méthodes en trois groupes :

- A. Méthodes physiques.
- B. Méthodes chimiques.
- C. Méthode biochimique.

que nous examinerons successivement.

A. MÉTHODES PHYSIQUES

Deux sont connues : la dialyse et l'électrolyse.

1^o *Dialyse*. — Par ce procédé, selon Graham (1), on peut séparer presque la totalité de l'arsenic, dans certains cas, des matières organiques, telles que du sang, du lait, de la gélatine, auxquelles on aurait ajouté des doses déterminées d'arsenic.

(1) Graham. *Ann. der. Chem. und. Pharm.*, 121, 63.

Ces expériences ont été vérifiées et confirmées par Dragendorff (1) qui constate néanmoins une perte d'arsenic et conseille de détruire la matière organique, ce que ne faisait pas Graham.

Du reste, cette méthode ne peut guère être employée que comme essai préliminaire.

2^o *Electrolyse*. — Cette méthode semble avoir été appliquée pour la première fois en 1850 par Gaultier de Clambry (2). Mais, plus, récemment Thorpe (3) a repris la méthode en la perfectionnant.

Le principe est le suivant : Lorsqu'on décompose par l'électrolyse une solution étendue d'acide sulfurique, contenant de l'arsenic à l'état d'acide arsénieux, on peut constater par les procédés habituels et par la formation des anneaux principalement, que l'hydrogène qui se dégage au pôle négatif contient de l'hydrure gazeux d'arsenic.

En somme, comme on le verra plus loin, ce procédé ne diffère de celui de Marsh, que par le mode de production de l'hydrogène au moyen d'un appareil spécial.

Dans cette méthode généralement, on ne détruit pas la matière organique, on traite la substance par macération à 50^o avec So^4H^2 étendu. Puis on sépare le liquide, qu'on traite par le bisulfite pour ramener As

(1) Dragendorff. *Manuel de toxicologie*, p. 530 (Paris, 1886).

(2) Gauthier de Clambry. *Journal pharm. et chim.*, 3^e série, 17, p. 125 (1850).

(3) Thorpe. *Chem. Soc.*, 87, p. 975 (1903).

à l'état d' As^2O^3 ; on soumet à l'ébullition pour chasser SO^2 et on introduit le liquide dans l'appareil, en ayant soin d'ajouter 1 à 2 centimètres cubes d'alcool amylique pour empêcher la mousse de se former.

Thorpe, quand il y avait nécessité de détruire la matière organique, calcinait la substance avec de la chaux ou de la magnésie. Pour le dosage, il s'effectue par comparaison avec les anneaux obtenus avec des substances pures, auxquelles on ajoute des quantités déterminées d'arsenic.

La méthode de Thorpe a été utilisée en Angleterre pour l'examen des diverses matières employées à la fabrication de la bière, tels que malt, houblon, glucose, etc.

Avec 0 gr. 002 milligr. d'acide arsénieux, on obtient un anneau très visible.

Aussi voit-on l'importance de cette méthode et les services qu'elle peut rendre en industrie pour l'essai rapide d'une foule de produits, d'autant plus que l'anneau apparaît en quelques minutes et que l'expérience dure au plus 1/2 heure.

B. MÉTHODES CHIMIQUES

A. Méthode de Marsh. — C'est en 1836 que James Marsh (1) proposa un appareil pour la recherche de l'arsenic. Son appareil subit diverses transformations, mais le principe resta et dès lors, la méthode de Marsh est devenue classique et universelle.

(1) *Journal phar. et chimie*, 23, p. 553 (1837). Traduction du *The Edimburg new Philosophical Journal*.

Décrite dans tous les traités d'analyse chimique et toxicologique, nous l'exposerons brièvement.

Principe de la méthode. — Si dans un appareil à hydrogène, c'est-à-dire renfermant du zinc avec de l'acide sulfurique, on introduit une solution d'un composé oxygéné de l'arsenic, il se forme de l'hydrogène arsénié, gazeux, pouvant laisser déposer par la combustion l'arsenic métalloïdique qu'il renferme.

Appareil de Marsh. — L'appareil primitif de Marsh est depuis longtemps abandonné, ainsi que celui de l'Académie des Sciences, utilisé en 1841. Celui employé actuellement se compose d'un appareil à hydrogène, formé d'un flacon à deux tubulures. Dans l'une, plonge un tube droit, muni d'un entonnoir; dans l'autre un tube à ampoule, coudé à angle droit et relié à une portion de tube plus large, rempli de coton hydrophile, pour retenir les gouttes de liquide entraînées mécaniquement et la vapeur d'eau, sans agir sur la composition du gaz (1). Ce tube large est relié à un autre tube droit et effilé, de même diamètre que celui courbé à angle droit, puis muni sur un petit espace d'une toile métallique.

Fonctionnement de l'appareil. — On introduit dans le flacon de la grenaille de zinc, de l'eau, de l'acide sulfurique ou chlorhydrique. Et l'on fait marcher l'appareil à blanc pendant deux heures, si l'on n'est pas absolument sûr de la pureté de ses produits (à moins de précipiter l'arsenic par H^2S ou par le monosulfure de sodium et la charrée ou marc de

(1) G. Bertrand. *Bull. Soc. Chim.* 27, p. 852 (1902).

soude, comme l'a indiqué Ducher (1) dans sa thèse de pharmacie (juillet 1889).

Pour savoir si les produits contiennent de l'arsenic, en chauffant à la flamme d'un Bunsen ou d'une lampe à alcool la toile métallique entourant le tube effilé, on obtient un anneau miroitant en dehors de la partie chauffée, s'il y a de l'arsenic; on peut aussi enflammer le gaz au sortir du tube et écraser la flamme avec une soucoupe en porcelaine pour obtenir les taches caractéristiques.

Dans le cas où les produits ne sont pas arsenicaux, on n'observe aucun anneau après 1 heure de marche de l'appareil.

Donc, une fois que l'on est assuré qu'il n'y a pas d'arsenic dans le zinc et l'acide employés, on introduit la substance à analyser par le tube entonnoir et on fait l'expérience des taches et des anneaux.

L'antimoine donne également taches et anneaux, différentiels de ceux d'arsenic, mais dont nous n'avons pas à nous occuper.

Conditions du bon fonctionnement de l'appareil.

— 1^o Eviter la présence de produits nitreux, qui transforment l'hydrure gazeux en hydrure solide non volatil (Blondlot) (2) et des matières organiques (3);

(1) L. Ducher. Emploi nouveau des sulfures alcalins dans la purification des acides sulfurique et chlorhydrique arsenicaux, destinés à la préparation de quelques produits chimiques et aliments (1889).

(2) Blondlot. — *Annales de chim et phys.*, 3^e série, 68, p. 186 (1863).

(3) A. Gautier. — *Bull. Soc. Chim.* 24, p. 260 (1875).

2° Eviter l'introduction de sels de cuivre dans l'appareil, car il se forme un arséniure de cuivre non volatil ;

3° Ne pas trop diluer les acides employés pour la formation de l'hydrogène, car le dégagement se fait alors trop lentement et il y a perte d'As ;

4° Le dégagement gazeux ne doit pas être non plus trop rapide, mais surtout très régulier pour que l'arsenic se dépose toujours dans la même portion du tube, dont la longueur doit être suffisante ;

5° Les liqueurs qu'on introduira dans l'appareil de Marsh devront être assez concentrées.

L'appareil que nous venons d'esquisser est l'appareil employé couramment dans les laboratoires.

Modifications à l'appareil classique. — 1° Armand Gautier (1) et G. Bertrand (2) l'ont perfectionné en y apportant chacun des modifications spéciales, répondant aux conditions ci-dessus énoncées et leur permettant de mettre en évidence les faibles traces d'arsenic existant dans l'organisme à l'état normal. On peut obtenir des anneaux, bien homogènes et bien visibles avec 1/500 et même 1/1000 de milligramme d'arsenic.

2° Une autre modification à l'appareil de Marsh a été faite par Ed. Bonjean (3) en s'inspirant des remar-

(1) A. Gautier. *Bull. Soc. Chim.*, 27 (1902), p.⁷, 1030.

(2) G. Bertrand. *Ann. de Chim. et Phys.*, 7^e série, 29, p. 18 (1903).

(3) E. Bonjean. *Bull. Sciences pharmacologiques*, p. 73, tome VIII (1903).

ques faites par tous les auteurs précédemment nommés.

Cet appareil ayant été construit spécialement pour la recherche de l'arsenic dans les médicaments, comme impureté, notamment dans les phosphates de soude pharmaceutiques, nous avons cru bon d'exposer un schéma de l'appareil et son fonctionnement.

L'appareil se compose de :

1^o Un flacon de 150 cc. bouchant à l'émeri ; à travers le bouchon passe un tube à longue tige a, surmonté d'un entonnoir E à robinet R ; sur la tige est soudé, un peu au-dessous du robinet un tube b à robinet R₁ ; sur le bouchon émeri est adapté un tube à boule cBd.

2^o Un tube à coton T de 15 millimètres de diamètre et de 20 centimètres de long étiré à chacune de ses extrémités pour qu'on puisse l'adapter aux tubes d et e à l'aide de caoutchouc à vide ; au centre du tube T se trouve une ouverture bouchant à l'émeri et permettant l'introduction et le changement du coton.

Le tube capillaire e est chauffé régulièrement par une grille à gaz de Ditte sur une longueur de 12 centimètres entourée de clinquant. Il traverse un écran C et est refroidi en M sur une longueur de 3 millimètres par un mince filet d'eau coulant sur une mèche de coton, préalablement lavée à l'éther. Puis, il communique par l'intermédiaire d'un tube de caoutchouc à vide armé d'une pince avec un tube à dégagement plongeant dans 2 à 3 cc. de SO^4H^2 pur, formant obturateur.

On plonge le flacon F dans un récipient contenant de l'eau froide et on procède au fonctionnement de l'appareil.

Fonctionnement de l'appareil. — On introduit dans le flacon 8 à 10 grammes de zinc. Au début, le robinet R_1 est fermé et la pince P ouverte. On remplit, à l'aide de l'entonnoir à robinet, le flacon d'acide sulfurique au vingtième renfermant une trace de chlorure de platine (pour obtenir une attaque régulière. A. Gautier), on ouvre R_1 et ferme P. Le liquide est entièrement expulsé du flacon et remplacé par l'hydrogène. On ferme R_1 et ouvre P. Quand le dégagement gazeux a cessé, on commence l'introduction du liquide à éliminer. On chauffe au rouge dès le début jusqu'à cessation de tout dégagement gazeux.

Avec l'appareil de Bonjean, on peut retrouver des doses infinitésimales d'arsenic comme avec celui d'A. Gautier, avec lequel il a beaucoup d'analogie, mais il a sur lui l'avantage de supprimer le contact de l'hydrogène avec des bouchons de caoutchouc ou de liège.

3^o Le docteur Strzyzowski (1), professeur de chimie médicale à l'Université de Lausanne, a également construit un appareil de Marsh modifié, pour la recherche de doses infinitésimales d'arsenic, suppri-

(1) Souder. Abdruck aus der, *Oesterr. Chemiker-Zeitung*, n^o 4, 1904. Ueber eine Verbesserte Abänderung des Marsh'schen Apparates, nebst einer Anweisung zur Erkennung von Arsen in minimalen As-Anflügen, von prof Dr Cäsimir Strzyzowski.

mant également tout bouchon de liège ou de caoutchouc.

B. *Procédé de Reinsch* (1) pour la recherche de l'arsenic. Il est basé sur la réaction suivante : Divers métaux en solution chlorhydrique, comme l'argent, le mercure, des métalloïdes comme l'antimoine et l'arsenic, ont la propriété, lorsqu'on introduit une lame de cuivre dans cette solution, de s'y déposer sous forme d'enduit grisâtre.

Dans le cas présent, il s'agira de déceler l'arsenic. Pour ce, on lavera la lame de cuivre à l'eau ou à l'alcool, on la placera dans un tube puis on la chauffera dans un courant d'air. L'anhydride arsénieux se déposera sous forme de sublimé qu'on caractérisera.

On peut encore plonger cette lame de cuivre dans une lessive de potasse étendue, additionnée d'eau oxygénée ; l'arsenic est ainsi transformé en arséniate alcalin (2) (Clark).

L'ébullition du liquide facilite la réaction, ainsi qu'un liquide peu acide. La réaction est plus rapide avec l'acide arsénieux qu'avec l'acide arsénique, qu'on réduira par SO^2

Selon ce procédé, on trouverait de l'arsenic dans des solutions n'en renfermant que $\frac{1}{250}$ millième de milligramme. On l'employa, en Angleterre, pour rechercher rapidement l'arsenic dans la bière ; il est très rapide et $\frac{3}{4}$ d'heure d'ébullition suffisent.

(1) Hugo Reinsch. *Journal f. prakt. Chem.*, 24, p. 244.

(2) Clark. *Chem. Soc.*, 63, p. 886.

C. *Procédé Berntrop* (1). — Il fut employé pour la recherche de l'arsenic dans les boissons alimentaires. Voici en quoi il consiste :

Agiter le liquide avec quelques gouttes de brôme et laisser reposer 24 heures. Alcaliniser alors avec AzH^3 et ajouter 5 cc. d'une solution de phosphate disodique et 10 cc. de mixture magnésienne, puis abandonner au repos 24 heures et filtrer. Le précipité sera dissous directement sur le filtre dans 50 à 100 cc. de SO^4H^2 à 1/5 à chaud.

La solution obtenue est alors chauffée à feu nu, en ajoutant de temps en temps quelques gouttes d' AzO^3H et en chauffant jusqu'à décoloration et dégagement de vapeurs de So^4H^2 , on laisse refroidir, on ajoute un peu d'eau et on introduit dans l'appareil de Marsh.

D. *Procédé Langmuir* (2). — Il fut spécialement utilisé pour la recherche de l'arsenic dans la glycérine.

A 2 cc. de glycérine, on ajoute 4 cc. d'eau, un peu de Zn et HCl dans un tube. Dans l'atmosphère du tube, on place un papier imbibé d'une solution au sublimé et on attend 10 minutes. S'il se produit une tache jaune, il y a de l'arsenic et la réaction est positive avec 1 milligr. d'arsenic pour 2 cc. de glycérine.

E. *Procédé Lochmann* (3). — Dans ce procédé, l'arsenic est recherché non pas à l'aide du papier au

(1) Berntrop. *Chem. News*, 85, p. 122 et *Zeit. Annal. Chem.*, 41, p. 11.

(2) Langmuir. *Ann. Chem. Soc.*, 24, p. 133 (1899).

(3) Lochmann. *Ztschr. des Allg. Osterr. Apoth.*, V. 1907, S. 744.

sublimé, mais d'une solution de sublimé, réactif très sensible et offrant, selon l'auteur, autant de sensibilité que l'appareil de Marsh.

La marche à suivre, la voici :

Dans un flacon, on place de la grenaille de zinc, exempte d'arsenic, 50 cc. d'eau et quantité suffisante de HCl, pour produire H. On ferme avec un bouchon dans lequel passe un tube en verre, coudé à angle droit deux fois et conduisant le gaz qui se dégage dans un tube à essai, rempli à moitié d'une solution aqueuse de sublimé à 5 0/0.

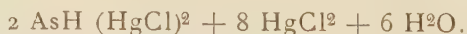
Si l'on avait à faire à des substances sulfureuses, on intercalerait un petit flacon de lavage, renfermant de l'acétate de plomb, pour arrêter H²S.

L'appareil monté, on laisse dégager le gaz pendant 1/4 d'heure pour constater l'absence d'arsenic dans les réactifs, puis on introduit la substance à essayer et on fait passer le gaz à nouveau dans la solution de sublimé. S'il y a de l'arsenic après 1/2 heure au plus, on a un précipité jaune pâle floconneux.

La réaction est la suivante :



Selon la concentration, il se forme une simple, double ou triple combinaison. Si l'on avait un excès de solution de sublimé la réaction se poursuit ainsi :



La coloration du précipité pâlit après un long

repos par formation de trioxyde d'arsenic et calomel.

Dans une solution de sublimé, fortement acidulée avec HCl, l'hydrogène arsénié produit un précipité rouge, ne se décolorant plus après un long repos. Un précipité frais, par addition de HCl sera de suite coloré en jaune citron et sans séparation de trioxyde d'arsenic. Donc, HCl libre en quantité empêche la formation de calomel et de trioxyde d'arsenic.

Cette réaction a été utilisée par l'auteur dans nombreux cas qui l'ont assuré de la sensibilité de la méthode.

F. Méthode d'Engel et Bernard — (1). Principe. — Dans la solution chlorhydrique d'un composé oxygéné d'arsenic, l'acide hypophosphoreux le réduit à l'état métalloïdique. Cet acide est ensuite transformé en acide arsénieux par une solution d'iode. Il y a formation d'un peu d'acide arsénique, tant que la liqueur reste acide, mais, si on la rend alcaline par un bicarbonate alcalin, la transformation en acide arsénique est totale.

Mode opératoire. — A une solution arsénicale, ramenée s'il y a lieu, par concentration en liqueur alcaline à 20-40 c.c. on ajoute trois fois son volume de HCl à 22° Baumé, puis un grand excès d'acide hypophosphoreux (4 à 10 c.c. solution à 35° Baumé). La précipitation se fait à la température ordinaire.

Après 12 heures, on chauffe légèrement au bain-marie, on ajoute un égal volume d'eau bouillante

(1) Barral. *Précis d'Analyse chimique quantitative*, p.367.

pour faciliter la filtration. On décante et recueille sur un filtre, puis on lave à l'eau bouillante jusqu'à ce que l'eau de lavage ne soit plus acide. On met le filtre dans le vase où s'est effectuée la filtration, puis on ajoute successivement la liqueur N/10 d'iode, non étendue d'eau, jusqu'à légère coloration du liquide. On a employé environ les $\frac{3}{5}$ de l'iode nécessaire pour la transformation en acide arsénique.

Lorsque le liquide est coloré, on ajoute 50 c.c. d'eau et 10 c.c. d'une solution saturée de $\text{Co}^3 \text{NaH}$ ou K . Il y a décoloration. On achève le dosage par l'iode en présence d'empois d'amidon.

1 c.c. $\frac{\text{N}}{10}$ d'iode correspond à 0 gr. 0015 d'arsenic.

C. MÉTHODE BIOCHIMIQUE DE GOSIO (1).

Gosio a démontré que certaines moisissures qu'il a dénommées arsénio-moisissures, parmi lesquelles il faut ranger le *Mucor mucedo*, les *Aspergillus glaucus* et *virens* et le *Penicillium brevicaulis*, vivent parfaitement dans des milieux renfermant quelques millièmes d'arsenic. Si le milieu ne contient que des matières albuminoïdes, le développement de ces moisissures n'offre rien de particulier, mais, en présence des hydrates de carbone et, notamment, de l'amidon et du sucre, la vie de la moisissure s'accompagne de la production d'un gaz à odeur d'ail caractéristique

(1) Gosio. *Archives Italiennes de Biologie*, 18, p. 252 et 298 (1892), et *Rivista d'Igiene et Sanità pubblica*, p. 661 et 693 (1900). *Revue d'Hygiène*, 23, p. 14 (1901).

et qui doit être considéré comme de la diéthylarsine, ainsi que l'a démontré Biginelli (2).

En outre, il faut une température favorable au développement normal de la moisissure employée, de 25 à 30° en moyenne, et la quantité d'arsenic doit être en proportions favorables pour ne pas nuire au développement des moisissures.

Pour rechercher l'arsenic, on fait des cultures sur des tranches de pommes de terre, on introduit la matière arsénicale à examiner, on cultive à 37°. Après 24 heures, l'odeur d'arsenic se manifeste nettement.

On a ainsi quelques indices sur la quantité probable d'arsenic. La réaction est extrêmement sensible. Selon Gosio, 10 c.c. de lait contenant 0 gr. 00002 d'arsénite de sodium etensemencés à la surface avec le *Penicillium brevicaulis*, fournirent une odeur d'ail caractéristique ; avec 0 gr. 00003, l'odeur était encore perceptible après 2 mois.

Mais la réaction biochimique devra toujours être contrôlée par la méthode de Marsh, bien que cette dernière ne soit pas spéciale à l'arsenic et ne puisse être appliquée indifféremment à toute substance arsénicale, sans aucune manipulation préalable, et nécessite la destruction des matières organiques, divers avantages de la méthode de Gosio.

(2) Biginelli. *Gazzetta Chimica Italiana*, 34, p. 58 (1901).

CHAPITRE III

Recherche de l'arsenic en temps que produit médicamenteux et comme impureté dans les médicaments.

Nous venons d'exposer une série de méthodes pour reconnaître l'arsenic qui, toutes, peuvent être employées et offrent des avantages particuliers. Mais toutes sont, sinon longues, plus ou moins délicates dans leur manipulation et trouvent mieux leur application dans un laboratoire de chimie que dans une officine de pharmacien.

M. E. Camet (1), dans sa thèse de pharmacie, sur la recherche de l'arsenic, dans les médicaments, indique un procédé de recherche pour chaque produit, mais non uniforme et souvent compliqué.

(1) Eug. CAMET. Recherche de l'arsenic dans quelques médicaments et dans les substances qui servent à le préparer. (Thèse présentée à la Faculté de Montpellier, 31 juillet 1884).

C'est pourquoi, sur les conseils de M. le Professeur agrégé Moreau, nous avons recherché un procédé simple, pratique, autant qu'exact et sensible. Et, nous inspirant d'une remarque de M. J. Bougault, nous avons fait choix de son réactif à l'hypophosphite de soude pour la recherche de l'arsenic, et en avons généralisé l'application, comme nous allons le montrer.

Quant au procédé, c'est Engel le premier, comme nous l'avons vu dans les méthodes de recherche de l'arsenic, qui a indiqué la méthode à l'acide hypophosphoreux, qu'il employait directement.

Bougault, en employant son réactif, fait naître l'acide hypophosphoreux, mais la réaction est identique.

Les raisons qui ont motivé notre choix sont :

La simplicité des appareils, la facilité du mode opératoire, l'exactitude des résultats.

A. Appareils. — Une lampe à alcool ordinaire, des tubes à essai, un bain-marie au besoin, voilà en quoi consistent les appareils que tout pharmacien possède et sait manipuler.

B. Mode opératoire. — Il s'agit tout d'abord de préparer le réactif de Bougault (1) :

Réactif. — Voici la formule de l'auteur :

<i>Hypophosphite de soude pur...</i>	20 gr.
<i>Eau distillée.....</i>	20 c. c.
<i>Acide chlorhydrique pur D = 1,17</i>	200 c. c.

(1). J. Bougault. *J. de Pharmacie et Chimie*, 6^e série. 15. p. 627 (1902).

On dissout à chaud l'hypophosphite dans l'eau distillée, après quoi, l'on ajoute *HCl*. On laisse reposer et l'on filtre sur du coton pour enlever le chlorure de sodium formé. On conserve dans un flacon bouché à l'émeri.

Les produits ont été préalablement essayés à l'appareil de Marsh, pour s'assurer de leur exemption d'arsenic.

Une fois en possession du réactif, voici comment on procède :

Dans un tube à essai ordinaire, analogue à ceux employés pour la recherche du glucose ou de l'albumine dans l'urine, on met quelques centimètres cubes du liquide à essayer, ou si c'est un sel, un peu de la solution de ce sel dans un dissolvant approprié, puis on ajoute 5 à 10 centimètres cubes de réactif, en même temps qu'une ou deux gouttes de solution décinormale d'iode (formule : $10\text{ g. } 1\text{ gr. } 27 - \text{KI } 2.50 - \text{H}^2\text{O dist. } 100$), Cette modification indiquée par Bougault (1) rendrait le réactif plus sensible, sans rien changer à la composition du précipité qu'on obtient.

La solution obtenue, on chauffe au bain-marie bouillant pendant quelques minutes, suivant la teneur présumée en arsenic. Avec une forte dose, la réaction s'opère même à froid ; on peut également opérer à feu nu en tenant le tube avec une pince en bois et l'orifice opposé à soi, en cas de projection du liquide en ébullition.

(1). J. Bougault. *J. Pharmacie et Chimie*. t. 26, page 13-14 (1902).

Résultat. — Avec tout produit contenant de l'arsenic, même à doses infinitésimales, on obtient : une coloration brune spéciale, suivie plus ou moins rapidement d'un précipité cotonneux brunâtre, suivant la teneur en arsenic. Ce précipité n'est autre que de l'arsenic métalloïdique.

En possession de notre réactif, nous allons examiner de quelle façon il se comporte. Voici comment nous avons procédé pour avoir des colorations et des précipités types et établir la sensibilité du réactif.

Nous avons opéré sur les 3 solutions arsénicales, inscrites au Codex, à bases différentes : liqueur de Boudin, de Fowler, de Pearson.

A. Liqueur de Boudin (solution d' $\text{As}^2 \text{O}^3$ à 1 °/100).

1) Nous avons agi d'abord sur 1 centimètre cube de liqueur, c'est-à-dire sur un milligramme d'acide arsénieux avec 5 centimètres cubes réactif et 2 gouttes $\frac{11}{10}$ d'iode. De suite, à ébullition nous avons eu une coloration brune noirâtre, suivie aussitôt d'un précipité brun abondant.

2). A 1 centimètre cube de liqueur de Boudin, nous avons ajouté 9 centimètres cubes d'eau distillée. De cette solution nous avons pris 1 centimètre cube c'est-à-dire 0 milligramme 1 d'acide arsénieux, sur lequel nous avons fait agir 10 centimètres cubes de réactif. La coloration brune a paru immédiatement mais le précipité a été un peu plus lent.

3). Avec une solution à 0 milligramme 05 d'acide arsénieux par centimètre cube et 10 centimètres cubes réactif, on obtient une faible coloration appré-

ciable, mais le précipité ne se produit qu'au bout de 48 heures, très faible.

4). Avec 0 milligramme 01 d'As² O³ et 10 centimètres cubes réactif, d'abord rien, puis légère coloration, s'accroissant peu à peu après 48 heures, aucun précipité qui n'a paru au fond du tube, parfaitement bouché à la cire, qu'au bout de 5 jours.

Nota. — Pour bien nous mettre dans l'œil la teinte de la coloration et du précipité, surtout quand il s'agit de doses infinitésimales, nous avons comparé chaque fois avec un tube parfaitement propre et contenant de l'eau distillée.

En outre, nous avons opéré avec et sans iode et avons reconnu le bien-fondé de la remarque de l'auteur : la réaction est plus sensible avec addition d'une à deux gouttes d'iode.

B. Liqueur de Fowler. (solution à 10 % d'arsénite de potasse).

1) Avec 1 centimètre cube de la solution, contenant 0 gr. 01 centigr. de principe actif et 5 centimètres cubes de réactif, plus une goutte d'Iode, on a de suite en chauffant, avant l'ébullition, une coloration noire, suivie aussitôt d'un dépôt volumineux de même couleur.

2). Avec un centimètre cube de la solution précédente, étendue à 1/10, c'est-à-dire avec 0 gr. 001 milligr. de substance active et les mêmes doses de réactif, la réaction est aussi vive, quoique moins accentuée.

3). Avec 1 centimètre cube de la solution (2) étendue au $1/10^e$, ou 0, milligr. 1 d'arsénite, on obtient un faible louche noirâtre après quelques minutes d'ébullition et un précipité après plusieurs heures.

4) Avec 0 milligr. 05 et 0 milligr. 01 d'arsénite de potasse et dans ces cas 10 centimètres cubes de réactif et 2 gouttes $n/_{10}$ d'iode, on a, après ébullition, réaction positive, mais lente. Dans les 2 tubes, bouchés à la cire, ne permettant l'introduction d'aucune poussière, on observe d'abord un louche brunâtre au bout de 12 heures, s'accroissant faiblement et laissant déposer un précipité caractéristique au bout de 5 et 8 jours.

Nota. — Nous avons opéré sur une liqueur de Fowler avec alcoolat de mélisse et sur une sans alcoolat de mélisse; les conclusions ont été analogues. Donc, l'alcoolat n'exerce aucune action sur la réaction.

C. Liqueur de Pearson (solution à $1/600$ d'arséniate de soude).

1). Au compte-gouttes capillaire, 20 gouttes de la solution nous ayant donné un poids de 1 gramme, nous avons pris 12 gouttes ou 0 gr. 60 équivalant à 1 milligr. d'arséniate de soude, auxquelles nous avons ajouté 5 cc. réactif, et 2 gouttes d'iode. Avant l'ébullition, on obtient une coloration, suivie aussitôt d'un précipité brun noirâtre, égal en teinte et en volume à celui obtenu avec la liqueur de Fowler.

2). Ayant fait une solution à $1/10^e$ soit 0 milligr. 1 par 12 gouttes, et opérant avec 10 cc. réactif et

2 gouttes d'iode, nous avons obtenu après quelques minutes d'ébullition, un léger louche brunâtre et plusieurs heures après, un précipité arsenical.

3). Avec 1/50^e et 1/100^e de milligr. traités comme précédemment, nous avons obtenu des résultats identiques à ceux donnés avec la liqueur de Fowler, louche brun noir au bout de 12 heures et laissant déposer un précipité au bout de plusieurs jours.

D'après les résultats précédents, nous avons observé que la liqueur de Boudin, à base d'acide arsénieux, donnait une coloration et un précipité plus abondants que les deux autres liqueurs.

Bien que 0 milligr. 01 donne une réaction positive, dans les expériences qui vont suivre, nous n'avons pas poussé si loin, pour ne pas avoir une réaction trop lente ni trop tardive,

Ayant eu des résultats absolument concluants avec les solutions ci-dessus, il nous a paru intéressant:

1^o D'examiner l'action du réactif de Bougault sur les divers composés minéraux et organiques de l'arsenic.

2^o De rechercher, toujours à l'aide de ce réactif, l'arsenic comme impureté dans les médicaments, susceptibles d'en contenir.

Comme types de précipités, nous avons conservé, pour procéder par comparaison, les dépôts obtenus avec 1 milligr., 0 milligr. 1, 0 milligr. 05 d'acide arsénieux et d'arsénite de potasse. Les tubes ayant été bouchés et scellés à la cire après réaction, aucune impureté n'a pu contaminer le contenu.

Action du réactif sur les composés de l'arsenic.

A. COMPOSÉS MINÉRAUX. — Composés halogènes.

- 1) Sulfures d'arsenic $\left\{ \begin{array}{l} \text{Orpiment } \text{As}^2 \text{ S}^3 \\ \text{Réalgar } \text{As}^2 \text{ S}^2 \end{array} \right.$

Ces deux composés étant peu employés, nous avons opéré sur 1 centigr. et 1 milligr. après dissolution préalable dans un peu d' Az H^3 . Nous avons fait agir 10 c. c. réactif + 2 gouttes iode. La réaction a été positive, mais de faible intensité comme coloration et précipité.

2) Iodure d'arsenic, AsI^3 . Ce composé, après dissolution de 1 milligr. dans 2 cc. d'alcool, a donné de suite avec 10 cc. réactif + 2 gouttes iode, une coloration brune, suivie presque aussitôt d'un précipité.

Avec 1/10^e milligr. la réaction est forcément plus lente, mais sensible.

Les sulfures seraient donc moins sensibles au réactif que le triiodure.

Passons maintenant aux composés oxygénés, bien plus employés.

B. COMPOSÉS OXYGÉNÉS. — Nous avons deux séries de sels à examiner : les arsénites et les arséniates. Nous en avons réuni un certain nombre et voici ce que nous avons obtenu.

1. *Arsénite*. — La plupart étant ou solubles dans l'eau, ou dans le réactif, nous avons agi directement sur le sel.

Nous avons déjà examiné l'arsénite de potasse, certainement le plus intéressant, dans la liqueur de Fowler.

1 ^o Arsénite d'ammo- nium	a) 1 millig. + 10cc. R + 2 g ^{tt} es Io	de suite, colo- ration brune et abondant pré- cipité noir.
	b) 1/10 » + 10cc. R + 2 g ^{tt} es Io	réaction plus lente mais nette.
	c) 1/50 » + 10cc. R + 2 g ^{tt} es Io	réaction sensi- ble après 2 jours.

2 ^o Arsénite de cuivre	1 milligr.	+ 10cc. R + 2 g ^{tt} es Io	de suite opo- lescence dépôt
	1/10 milligr		caract. après 6 heures
	1/50 milligr		louche brunis- sant peu à peu précipité après 15 heures dépôt après 4 jours

3 ^o Arsénite de fer Arsénite d'antimoine	réactions identiques à celles obtenues avec arsénite de cuivre
--	--

4 ^o Arsénite de strychnine	mêmes résultats que les ar- sénites précédents, Cu, Fe Sb.
---------------------------------------	--

Conclusion. — L'arsénite d'ammonium est avec l'arsénite de potasse, celui sur lequel le réactif a le plus d'action.

Sur les autres, l'action est identique, sensible, mais plus lente.

2. *Arséniates.* — Pour ces sels, nous ferons la même remarque que pour les arsénites : étant tous solubles dans l'eau ou le réactif, nous avons agi directement sur le produit.

Nous avons employé 1 milligramme et 1/10 milligramme de substance, sur lesquels nous avons fait agir chaque fois 10 cc. réactif et ajouté de 2 gouttes de solution N/10 iode.

Nous avons porté directement à l'ébullition et voici nos résultats avec les divers arséniates.

Tous nous ont donné des *réactions positives*, mais l'action sur chacun a été plus ou moins vive et, suivant la rapidité de la réaction, nous avons cru bon de les diviser en trois groupes :

1 ^o Arséniates de	}	potasse	}	Réactions très vives allant en ordre décroissant.
		fer		
		ammonium		
		zinc		
		cuivre		
		plomb		
		strychnine		

2° Arséniates de	}	antimoine	}	Réactions plus lentes à se produire. D'abord louche blanchâtre, brunissant peu à peu, laissant un dépôt caractéristique après quelques heures.	
		argent			
		bismuth			
		or			
		mercure			
		chaux			
3° Arséniates de	}	lithine	}	Réactions peu sensibles quoique caractéristiques, mais coloration longue à se produire, ainsi que le précipité, au bout de plusieurs jours.	
		magnésie			
		quinine			
	}	caféine	}		

D'après les expériences précédentes, nous pouvons conclure déjà à l'efficacité du réactif sur tous les composés arsénicaux minéraux.

Quelle est son action sur les composés organiques ? C'est ce qui nous a paru intéressant d'examiner.

B. COMPOSÉS ORGANIQUES. — Nous examinerons successivement les divers cacodylates employés, les méthylarsinates et les deux autres composés précédemment cités : l'atoxyl et l'énésol.

1° *Cacodylates*. — Bougault avait déjà indiqué (1) l'emploi de son réactif pour la différenciation du cacodylate de soude avec l'arrhénal.

(1) Bougault. *Journal de pharm. et chimie*, 1^{er} fév. 1903.

Nous avons renouvelé l'expérience en opérant sur les cacodylates les plus courants et méthylarsinates. Voici ce que nous avons observé, en opérant à chaud avec 1 milligramme et 1/10 milligramme de substance, à laquelle nous avons ajouté 5 cc. de réactif, après dissolution de la substance dans 1 cc. d'eau distillée ou d'alcool, pour le cacodylate de gaïacol.

Cacodylates	{		}	Avec 1 milligr. de substance, 5 cc. de réactif.
		Soude		Une faible température suffit pour avoir un fort dégagement de cacodyle.
		Fer		Avec 1/10 de mill. il faut l'ébullition, mais l'odeur est très nette et caractéristique.
		Magnésie		
		Mercure		
		Gaïacol		

Remarques. — a) Nous avons d'abord opéré sans iode. L'addition de 1 à 2 gouttes de N/10 iode active le dégagement de cacodyle.

b) Nous avons constaté qu'avec 1/10 milligramme et 1 milligramme de produit, même 1 centigramme, on n'obtient aucun dépôt. Pour en avoir un, il faut au moins 0 gr. 10 centigrammes de cacodylate.

2^o *Méthylarsinates.* — Nous avons fait des réactions sur ceux de soude et fer et nous avons trouvé les résultats suivants :

Méthylarsinates		1 centigr. + 5 cc. réactif. Ebullition = trouble blanc, se fonçant pour deve- nir noir violacé.
	de soude	1 milligr. + 5 cc. réactif. Ebullition = trouble et dépôt fai- ble après 12 heures.
		En ajoutant 2 gout- tes N/10 iode, le dé- pôt est plus actif et la couleur est abso- lument celle du ker- mès Gluzel.
	de fer	La réaction, en opérant avec les mê- mes doses et dans les mêmes condi- tions, est semblable à la précédente, mais le dépôt serait plus faible.

Remarque. — Dans aucun cas nous n'avons perçu odeur de cacodyle.

D'après la remarque précédente, lorsque les méthylarsinates contiennent du cacodylate, le réactif en révélera de suite la présence.

Il nous a paru intéressant de voir l'action du réactif sur les mélanges suivants :

Arrhénal et cacodylate.

Arséniate et cacodylate.

Arrhénal et Cacodylate. — Nous avons pris 1/2 centigramme de chaque corps, que nous avons dissous dans 2 cc. d'eau, avons ajouté 5 cc. réactif et avons soumis à la chaleur, à l'ébullition, nous avons ajouté 2 gouttes N/10 iode. De suite, un dégagement de cacodyle s'est produit, puis un trouble blanc, s'épaississant et laissant un dépôt minime après 12 heures.

Arséniate et Cacodylate. — Avec 1/2 centigramme de chaque substance, 5 cc. réactif, chaleur et 2 gouttes iode, on a eu de suite odeur de cacodyle, puis trouble brun, formant dépôt sensible un moment après, et à peu près complet au bout de 12 heures.

Conclusions. — Le réactif de Bougault a donc pour effet de démontrer aussitôt la présence d'un cacodylate par l'odeur infecte de cacodyle qui se dégage quand on soumet à la chaleur.

En présence d'un méthylarsinate, on ne perçoit aucune odeur cacodylique, mais on perçoit trouble blanchâtre et dépôt noir violacé, tandis qu'avec un arséniate on a trouble brun et dépôt brun noirâtre.

Quel rôle jouera maintenant le réactif vis-à-vis de l'atoxyl et de l'énésol ?

- | | | |
|--|---|---|
| 1. Atoxyl
ou anilarsinate de
soude | } | 1) Avec 0 gr. 01 d'atoxyl et 5 cc. de réactif à chaud, on a de suite coloration jaune soufre, abandonnant un abondant précipité jaune.
2) Avec 0 gr. 001, on a d'abord trouble laiteux, donnant au bout de 12 heures précipité jaune sensible. |
|--|---|---|

1^o Atoxyl
ou anilarsinate de soude { 3) Avec 0 gr. 0001, rien de suite,
mais peu à peu, opalescence et faible
dépôt après 3 jours.

2^o Enésol
ou salicylarsinate de mercure { 1) Avec 0 gr. 10 d'énésol, 5 cc. de
réactif, 2 grammes d'iode, on a
d'abord épaisse coloration jaune oran-
ge, passant au vert, puis au gris. Une
fois le précipité formé, on a un dépôt
gris fer.

2) Avec 0 gr. 01, on a d'abord trou-
ble blanc à l'ébullition et, à la longue,
faible dépôt gris.

En outre, après plusieurs expérien-
ces, nous avons cru observer une
odeur se rapprochant un peu de celle
de cacodyle.

D'après les résultats précédents, nous devons con-
clure que, soumis au réactif de Bougault, les compo-
sés arsenicaux donnent tous, sans exception, même
à doses infinitésimales, une réaction analogue et
absolument positive.

Si, donc, un produit chimique quelconque contient
comme impureté de l'arsenic, on doit conclure que ce
dernier sera décelé par le réactif précité.

C'est pourquoi, dans cette dernière partie, nous
nous appliquerons à la recherche de l'arsenic, en tant
qu'impureté, dans les produits chimiques et médica-
ments, par application uniquement du réactif de
Bougault, la méthode de Marsh servant de contrôle.

Nous opérerons de la façon suivante : avant l'examen
des divers échantillons du produit, nous soumettrons

à la méthode de Marsh un échantillon pour en avoir un exempt d'arsenic. Après quoi, à cet échantillon nous ajouterons des doses diverses d'arsenic sur lequel nous ferons agir le réactif. Ces tubes, avec leur coloration ou leur précipité, seront des tubes-types auxquels nous nous reporterons dans l'examen des autres échantillons. A la rigueur, cette comparaison pourrait servir de dosage approximatif.

L'ordre que nous suivrons sera l'examen des produits minéraux et celui des produits organiques par ordre alphabétique.

Action du réactif sur les divers produits chimiques et médicamenteux susceptibles de contenir de l'arsenic comme impureté.

I. — CORPS MINÉRAUX

Acides minéraux. — Acide chlorhydrique. —
a) *HCl commercial.* — Cet acide renferme souvent de l'arsenic, provenant des cylindres de fonte servant à sa préparation, mais surtout de l'emploi d'un acide sulfurique arsenical.

Pour le retrouver, toutes les méthodes habituelles peuvent être employées : H^2S , appareil de Marsh, protochlorure d'étain, hypophosphite alcalin à chaud réduisant le composé arsenical à l'état d'As métalloïdique sous forme de dépôt brun (Bettendorf, Engel), etc.

Ce dernier procédé est à peu près analogue au nôtre, que nous avons expérimenté sur trois échantillons, qui nous ont donné un résultat positif, en employant 5 cc. de HCl, dilué au 1/2 et 5 cc. de réactif.

1) Les deux premiers essais par ébullition ont donné de suite un trouble brun, laissant déposer presque immédiatement un précipité, lequel comparé avec les tubes-types, dont nous avons parlé, pourrait être évalué à une teneur de 2 grammes d'arsenic par kilogramme.

2) Le troisième échantillon a donné une réaction moins rapide et un dépôt caractéristique après douze heures, pouvant s'évaluer à 1 milligramme pour 5 cc., soit 0 gr. 20 au kilogramme.

Ordinairement, pour ne pas dire toujours, l'acide chlorhydrique commercial est arsénifère. Mais il ne doit pas en être de même de l'acide pur officinal, employé couramment pour l'usage interne. Aussi, est-il nécessaire de l'expérimenter pour savoir si sa purification est complète et s'il ne contient plus d'arsenic. Notre réactif sera d'un grand service.

Nous avons opéré sur trois échantillons d'origine différente et garantis purs. Deux ne nous ont donné aucune coloration ni précipité, même après plusieurs jours. Le troisième a donné un louche, devenu caractéristique au bout de 48 heures et presque égal en volume au troisième échantillon commercial précité, ce qui ferait une dose inférieure à 0 gr. 20 As par kilogramme et moins de 0 milligr. 4 par litre de limonade chlorhydrique du Codex.

Acide Azotique

Il ne faut pas songer à employer directement le réactif sur AzO^3H , car celui-ci transforme l'hypophosphite en phosphate, détruisant la valeur du réactif. C'est pourquoi, nous avons saturé avec de la potasse, puis chauffé avec SO^4H^2 , tant qu'il y eut dégagement de vapeurs nitreuses ; alors, en ajoutant le réactif et chauffant avec précaution, on obtient le résultat habituel.

Nous n'avons pas trouvé d'arsenic dans les échantillons examinés, mais par addition, on le retrouve en suivant la marche ci-dessus, en chauffant de préférence, dans ce cas, au bain-marie pour éviter les projections.

Acide Sulfurique

L'arsenic se trouve dans l'acide sulfurique à l'état d'acide arsénique, d'après les expériences de Dupasquier, confirmées plus tard par celles de Bussy et Buignet. Le procédé de recherche habituel est l'appareil de Marsh ou H^2S dans l'acide étendu.

Avec le réactif de Bougault, la réaction est plus rapide et il est très important d'en faire la recherche, surtout si on l'emploie à des préparations pharmaceutiques ou à des recherches toxicologiques.

Il faut avoir soin de bien diluer l'acide pour éviter les soubresauts. Alors, avec 1 cc. de SO^4H^2 étendu à 1/10 et 5 c.c. de réactif, en soumettant à la chaleur on a de suite, suivant la teneur en arsenic, une coloration foncée, suivie plus ou moins vite d'un précipité noir,

Les échantillons commerciaux examinés nous ont presque tous donné, comme dépôt, un précipité pouvant être évalué, par comparaison avec des tubes-types, à 0 gr. 10 par kilogr.

Les échantillons d'acide, donnés comme chimiquement purs, ne nous ont rien donné, mais, en procédant par addition, la réaction est absolument positive.

ACIDE PHOSPHORIQUE OFFICINAL TRIHYDRATÉ. PO^4H^3

En 1834, Hertu, pharmacien à Berlin, reconnut le premier, la présence de l'arsenic dans l'acide phosphorique. Barlwald, de Berlin, également, eut un acide phosphorique contenant 0 gr. 40 de sulfure d'arsenic par 500 grammes.

Aucun des échantillons d'origine diverse, soumis à nos expériences, ne nous a donné de résultat, même au bout de quelques jours. Il y en a deux qui ont produit un léger louche blanchâtre, mais sans virage au brun, par conséquent pas positif.

C'est pourquoi nous avons procédé par addition sur un échantillon, qui n'avait donné aucun louche.

Nous avons employé 2 grammes PO^4H^3 officinal, dose du Codex pour 1 litre limonade phosphorique, et avons ajouté de la liqueur de Boudin dans divers tubes : 1 gr., 0 gr. 50, 0 gr. 10, puis 10 c.c. réactif, et nous avons soumis à l'ébullition.

1) Avec 0 gr. 001 As^2O^3 , de suite coloration et précipité.

2) Avec 0 gr.0005, louche blanc, brunissant. Après 16 heures, dépôt brun caractéristique.

3) Avec 0 gr. 0001, louche prenant teinte brune peu à peu et dépôt faible reconnaissable après 24 heures.

Donc, la sensibilité du réactif est évidente pour la recherche de As dans $\text{PO}^4 \text{H}^3$.

AZOTATES

On a prétendu que certains salpêtres renfermaient de l'arsenic. Aussi avons-nous voulu examiner ceux de potasse et de soude.

Notre mode opératoire fut le suivant : Décomposer les sels à chaud par SO^4H^2 pur, exempt d'arsenic, après dissolution préalable dans quelques centimètres cubes d'eau. Une fois tout AzO^3H chassé, redissoudre le sulfate formé dans eau distillée, filtrer puis faire agir le réactif.

Nous n'avons eu aucune réaction positive avec trois échantillons d'azotate de potasse et trois de nitrate de soude. Mais, en procédant par addition de liqueur de Boudin, aussitôt les résultats ont été positifs avec 1 milligramme, 1/2 milligramme, 1/10 milligramme, pour 2 grammes de substance employée.

Sous-nitrate de bismuth. — Un autre azotate qui nous a surtout intéressé, fut, le sous-nitrate de bismuth.

La présence du composé arsenical fut signalé la première fois par Lassaigne. Il provient de l'emploi d'un bismuth impur dans la préparation du sous-

nitrate. Cette impureté étant très importante, vu l'emploi du sel, on l'a recherchée au moyen de l'appareil de Marsh, après enlèvement de AzO^3H par So^4H^2 .

Glénard l'a recherché en opérant directement sur le sel. Il calcine d'abord 1 gramme de sous-nitrate pour chasser AzO^3H , puis il ajouta 0 gr. 10 d'acétate de potasse et chauffe : un dégagement d'odeur infecte de cacodyle se produit, s'il y a de l'arsenic.

Pour nous, nous avons opéré en chauffant avec précaution le sel avec de l'acide sulfurique pur, exempt d'arsenic, ajouté progressivement, jusqu'à cessation de vapeurs nitreuses, après quoi nous avons ajouté le réactif.

Vu l'importance de ce médicament, nous avons expérimenté 6 échantillons différents.

Au préalable, un échantillon de sous-nitrate de bismuth, garanti pur, a été soumis à l'appareil de Marsh. N'ayant obtenu ni taches, ni anneaux, ni odeur de cacodyle après calcination, en ajoutant de l'acétate de potasse, nous avons ajouté dans chacun 1 milligr., 0^{mm}gr 5, 0^{mm}gr 1, As^2O^3 , puis nous avons chassé AzO^3H en chauffant avec SO^4H^2 . Après quoi, nous avons introduit 10 cc. de réactif pour les deux tubes contenant 1 milligr. et 3/2 milligr., puis 15 cc. pour le troisième, de façon à assurer le résultat. Nous n'avons pas mis d'iode, pour éviter quelque combinaison.

Résultats. — 1) Avec 1 milligr. As^2O^3 , de suite trouble brun, suivi d'un précipité caractéristique, à peu près tout déposé au bout de 12 heures.

2) Avec $1/2$ milligr., faible louche brun de suite, mais ce n'est qu'au bout de 15 heures que le précipité commence à se former ; après 24 heures, il est très caractéristique.

3) Avec $1/10$ milligr., louche n'apparaît pas tout de suite, mais peu à peu et, au bout de 24 heures, on aperçoit un faible dépôt caractéristique.

En possession de ces données, nous avons essayé plusieurs échantillons. Mais nous avons pris 2 grammes de sel au lieu d'un gramme, de façon à avoir un résultat plus certain, et avons détruit AzO^3H avec So^4H^2 en opérant dans des capsules en porcelaine.

Résultats.— Trois ne nous ont absolument rien donné de caractéristique au point de vue arsenical, même après plusieurs jours.

Mais les deux autres échantillons ont donné des réactions absolument probantes.

1) Le n° 4 avec 2 gr. sel et 10 cc. réactif, en se reportant aux tubes-types, a donné un dépôt correspondant à celui de 0^{mm}gr 5 pour 1 gr., après 24 heures, ce qui ferait 0 gr. 25 par kilogramme de sel.

2) Le n° 5 a produit dans le tube un faible louche blanchâtre, et brunissant peu à peu. Au bout de deux jours, apparaissait, au fond du tube, un léger dépôt, qui, par comparaison avec les tubes-types, est moins volumineux que celui correspondant à 0^{mm}gr 1.

Voulant nous assurer que c'était bien un dépôt arsenical, nous avons fait deux réactions essentielles :

appareil de Marsh, qui a donné faible anneau et taches ; calcination avec acétate de potasse, qui a produit dégagement net de cacodyle.

D'après ces expériences, la recherche de l'arsenic dans le sous-nitrate de bismuth à l'aide du réactif de Bougault est très facile. Là, comme dans tout azotate, il faut chasser AzO^3H , c'est le seul inconvénient, que nous n'aurons pas dans les autres sels, que nous allons examiner à présent.

Notre travail était achevé quand le nouveau Codex a paru. Nous avons été heureux de constater que pour les essais des sels de bismuth : azotates neutre et basique, gallate de bismuth, oxyde hydraté et salicylate basique de bismuth, la recherche de l'arsenic se faisait au moyen du réactif à l'hypophosphite.

CARBONATES

Parmi ces sels, nous avons examiné les carbonates de soude et de potasse, où l'arsenic pourrait provenir de SO^4H^2 , employé à convertir le chlorure en sulfate, qui sera transformé en carbonate.

Divers essais sur des échantillons commerciaux et purs ont été négatifs.

En procédant par addition, les réactions sont absolument positives.

BICARBONATES

Nous avons opéré sur quelques bicarbonates de soude, qui n'ont rien donné. Mais, en ajoutant 1 milligr. $1/2$ et $1/10$ milligr. dans divers tubes dans

1 gramme seulement de sel, pour éviter le trop grand dégagement de CO^2 , on constate, après cessation de ce dernier, les résultats habituels prouvant la présence de l'arsenic.

CHLORURES

L'arsenic n'a jamais été cité comme impureté dans les chlorures. Cependant, on en a trouvé dans le chlorure de sodium ou sel marin, ce qui peut amener de très graves accidents. En 1827, dans le département de la Marne, plus de 400 personnes eurent des symptômes d'empoisonnement, occasionné par la présence d'arsenic dans le sel de cuisine. Cet arsenic provenait d'une raffinerie de sels de varechs, où l'on préparait en même temps des sels arsenicaux (1).

Les échantillons de chlorure de sodium, d'ammonium, de potassium, que nous avons essayés, n'ont absolument rien donné comme réaction arsenicale.

En procédant par additions successives, les résultats n'ont pas varié d'avec les précédents.

Phosphates

Cette classe de sels très importante a été reconnue comme possédant souvent de l'arsenic comme impureté.

(1) Chevalier et Baudrimont. *Dict. des altérations et falsifications*, t. II, p. 298 (1897).

Wurtz, dans son dictionnaire (t. IV, p. 1527), signale l'impureté de l'arséniate de soude dans le phosphate de soude, impureté constatée par Schlagdenhauffen (1) dans douze échantillons de diverses origines : française, allemande, anglaise.

Ce dernier soumit, après cette constatation, d'autres composés oxygénés du phosphore à l'analyse et trouva des résultats identiques :

Phosphates de potasse et d'ammonium renfermant des quantités d'arsenic variant de 1/10^e milligramme à 2 grammes, par 100 grammes de sel.

Phosphates de chaux avec des proportions encore plus fortes, variant de 0 gr. 03 à 0 gr. 07 par 100 grammes.

Ces résultats sont logiques, comparés aux précédents, puisque le phosphate de soude dérive du phosphate acide de chaux et du carbonate de soude par double décomposition et cristallisations successives.

Hypophosphites de soude, de provenance différente, ont fourni dans cinq cas des résultats positifs.

Il faut attribuer cette présence de l'arsenic à l'emploi d'acides impurs dans la fabrication.

L'emploi de ces composés du phosphore est tellement répandu, qu'il est de toute nécessité de s'assurer de leur pureté. Aussi, quel avantage offrira le réactif de Bougault pour rechercher l'arsenic. C'est

(1) Schlagdenhauffen. *Union pharmaceutique* (octob. 1894).
Sur la présence de l'arsenic dans les composés oxydés du phosphore.

pour nous assurer de son efficacité que nous l'avons expérimenté sur de nombreux échantillons de divers sels, et voici nos résultats :

1^o *Phosphate de chaux monocalcique*. — Nous avons opéré comme pour le bismuth. Après avoir essayé à l'appareil de Marsh un phosphate qui a été reconnu privé d'arsenic, nous en avons fait une solution à 50 pour 100 grammes eau distillée filtrée sur du coton. Puis, nous avons ajouté à 10 cc. solution 1/2 milligramme As_2O_3 , 1/10 milligramme As_2O_3 , 10 cc. réactif et chauffé.

Nous avons examiné cinq échantillons de phosphate monocalcique mielleux et cinq cristallisés.

Sur les dix, deux seulement nous ont donné une réaction positive qui, comparée aux tubes-types, ont accusé 1/5 milligramme et 1/10 pour 5 grammes de substance, soit 4 et 2 centigrammes au kilog.

Pour contrôle nous avons employé la méthode de Marsh et la calcination avec acétate de potasse : les deux réactions ont été positives.

Les deux échantillons impurs étaient mielleux.

N.B. — Ducher, dans sa thèse, cite des phosphates contenant 0,0531 d'arsenic par kilogramme.

2^o *Phosphate tricalcique*. — Nous en avons fait dissoudre 5 grammes dans 10 cc. de réactif et, sur cinq échantillons médicaux, un seul nous a donné un louche d'abord blanchâtre, puis brun et faible dépôt au bout de deux jours, correspondant à 0 milligr. 1, soit 0 gr. 20 par kilog.

Parmi les échantillons vétérinaires, plusieurs

étaient arsenicaux ; le plus riche n'en contenait pas plus de $1/2$ milligramme par 5 grammes, soit 0 gr. 10 au kilog. Ducher en avait trouvé 0 gr. 231 et 0 gr. 290 par kilog.

Nous avons contrôlé par la calcination avec acétate de potasse et le dégagement de cacodyle a été positif.

PHOSPHATE DE SOUDE

Après avoir composé nos tubes-types, nous avons examiné plusieurs échantillons purs qui ne nous ont rien donné d'arsenical.

Quant aux échantillons de phosphate de soude ordinaire, nous en avons trouvé contenant 12 milligrammes, $1/10$ milligramme pour 10 grammes, soit 5 centigrammes et 1 centigramme au kilog.

La calcination de ces échantillons avec l'acétate de potasse nous a donné un contrôle positif.

PHOSPHATE D'AMMONIAQUE

Des échantillons médicaux examinés, un seul, datant certainement de plusieurs années, nous a donné par calcination une faible odeur de cacodyle et au réactif un minime dépôt, après cinq jours, dans la dose de $1/100$ milligramme pour 10 grammes.

Nous avons cru intéressant d'examiner deux spécimens de phosphate d'ammoniaque pour engrais.

L'un nous a donné un louche blanchâtre pas caractéristique, et l'autre un dépôt arsenical peu abondant.

PHOSPHATE DE POTASSE

Ce corps ne nous a rien donné comme impureté arsenicale, mais par addition, la reconnaissance de l'arsenic est, comme dans les autres composés oxygénés du phosphore, parfaitement nette.

SULFATES

Cette classe contient des sels d'un usage si courant, qu'il est important de rechercher l'impureté arsenicale.

1^o *Sulfate de soude*.—Dans ce sel, l'arsenic peut provenir de l'acide sulfurique employé à sa préparation.

M. Caméras a trouvé jusqu'à 0 gr.42 d'arsenic par livre de sel de Glauber(1).

Aussi est-ce du devoir du pharmacien de contrôler la pureté de ses produits.

Parmi les échantillons, nous en avons considéré six médicaux et trois vétérinaires.

Nous avons dissous 5 grammes de sel dans 10 cc. eau dist. filtrer, ajouter 10 cc. r.

1 { Echantillons
 médicaux
 —

} Sur les six échantillons, deux ont donné des louches, et un seul a déposé au bout de quelques jours. Le précipité, rapporté aux tubes-types, pouvait être évalué à 1/10 milligramme, soit 2 centigrammes par kilogramme.

(1) Chevalier et Baudrimont. Dict. des altér. et falsific., p. 2, p. 439.

2 { Echantillons
vétérinaires
— }

En opérant, dans les mêmes conditions, nos trois essais ont été absolument positifs, surtout un qui nous a donné un dépôt de 1 à 2 milligrammes par 6 grammes, soit 0 gr. 20 à 0, 40 par kilogramme.

Les deux autres dépôts pouvaient être évalués à 1/2 et 1/5 milligramme, ou 0 gr. 10 à 0 gr. 04. par 1.000 grammes.

D'où l'inconvénient et les accidents même qui peuvent survenir en administrant du sulfate vétérinaire au lieu de sulfate médicinal.

2^o *Sulfate de magnésie.* — Ce corps, voisin du sulfate de soude, peut souvent être arsenical, ce qui est bon à considérer.

Quant à nos essais sur divers spécimens de sulfate de magnésie, ils ont été négatifs.

Mais en procédant par addition, l'impureté est très facilement décelable.

3^o *Sulfate de potasse.* — Actuellement ce corps est peu employé. Selon Vogel, le sulfate de potasse provenant des résidus de fabrication de l'acide nitrique et des chambres de plomb, contient de l'arsenic (arséniate de potasse) (1).

En 1871, il y eut un empoisonnement causé par un mélange de sulfate de potasse et de biarséniate.

Nous n'en avons pas trouvé, mais le réactif permet

(1) Chevalier et Baudrimont. Dict. des altér. et falsific., p. 427.

de le retrouver très facilement, comme nous l'avons constaté.

SULFOVINATE DE SOUDE

Par son mode de préparation, surtout si l'on a employé un acide sulfurique commercial impur, ce sel peut contenir des traces d'arsenic.

Etant encore assez employé comme purgatif, il était tout indiqué que nous le soumettions à nos essais. En opérant comme pour les sulfates, nous n'avons pas trouvé d'arsenic, mais l'addition de celui-ci est très sensible au réactif.

EAUX OXYGÉNÉES

A la suite de tous ces acides et sels minéraux, il est un composé, très employé à l'heure actuelle et contenant souvent de l'arsenic en assez forte proportion, comme l'a signalé M. Grimbert (1). Ce corps est le *bioxyde d'hydrogène*, ou *eau oxygénée* H^2O^2 .

L'eau oxygénée se catalogue de trois sortes: *Eaux industrielles*, *Eaux dites chirurgicales*, *Eaux médicales*.

Dans ces eaux, quelle est la source de l'arsenic ?

1^o *Eaux industrielles*. — Préparées par l'action d'un acide commercial: SO^4H^2 ou HCl , sur le chlorure de baryum, on conçoit que ces eaux contiennent de l'arsenic, d'autant plus que la conservation de leur titre est en raison de leur acidité.

2^o *Eaux dites chirurgicales*. — Généralement

(1) Grimbert. *Journal de pharmacie et chimie*, p. 385, 16 avril 1907.

moins acides, car leur acidité est due à l'acide phosphorique, ordinairement moins arsenical que les précédents.

3^o *Eaux médicinales.* — Peu acides en général, à cause de leur faible titre.

Les eaux oxygénées, préparées au perborate de soude, sont plus chères, mais certainement plus pures.

Parfois, on sature de borate de soude des eaux oxygénées trop acides et on les emploie au lavage des plaies, en gargarismes, etc. La causticité de l'acide est diminuée, mais si l'eau oxygénée était arsenicale, la teneur en arsenic n'est nullement modifiée.

Recherche de l'arsenic. — Nous avons essayé l'action directe du réactif. Avec certaines eaux oxygénées contenant une forte proportion d'arsenic, tout a bien été, mais d'autres, très gazeuses, bien qu'arsenicales, ne nous donnaient rien.

Alors, nous avons opéré de la façon suivante : mesurant 50 cc. d' H^2O^2 , nous avons traité par une solution N/10 de permanganate pur jusqu'à coloration rose persistante, que nous avons détruite par la quantité nécessaire de solution N/10 d'acide oxalique pur. De la sorte, nous n'avons plus de bouillonnement exagéré dans le tube en le soumettant au feu. Puis nous avons ajouté le réactif.

Sur les échantillons industriels, en opérant sur 10 cc. avec 10 cc. réactif, nous en avons trouvé peu contenant moins de 0 gr. 50 As par litre.

Les plus riches étaient aussi les plus forts en volumes d'oxygène.

Parmi les eaux oxygénées, dites chirurgicales, à 12 volumes, elles nous ont donné de faibles résultats. Sauf deux, qui nous ont donné des colorations ou dépôts équivalant au moins à 0 gr. 20 As par litre, les autres n'excédaient pas 0 gr. 10 au maximum.

Avec les eaux médicinales à 10 volumes, nous n'avons obtenu aucun résultat, même après plusieurs jours.

En somme, avec le réactif de Bougault, il sera très aisé de s'assurer de la teneur en arsenic d'une eau oxygénée.

Remarque. — Le nouveau Codex indique également la recherche de l'arsenic dans l'eau oxygénée par le réactif à l'hypophosphite.

II. — CORPS ORGANIQUES

Nous examinerons quelques corps médicamenteux, susceptibles de contenir de l'arsenic comme impurété.

GLYCÉRINES

M. J. Bougault (1) éveille l'attention des pharmaciens sur la présence fréquente de l'arsenic dans la glycérine. Celle-ci servant assez fréquemment comme médicament, même pour l'usage interne, il est prudent de se mettre en garde contre cette impureté.

D'après M. Bougault toujours, des glycérines destinées à l'usage pharmaceutique contenaient jusqu'à 3 et 5 centigrammes d'arsenic par litre, et, sur des

(1) J. Bougault, *Journal de pharmacie et chimie*, t. 15, p. 527.

livraisons de plusieurs milliers de kilogs, dont il avait prélevé divers échantillons.

C'est à ce propos qu'il préconisait l'emploi de son réactif : avec 5 cc. glycérine et 10 cc. réactif, 1/10 milligr. d'As² O³ donnait de suite une coloration brune, suivie aussitôt d'un dépôt cotonneux brunâtre.

Avec 0^{mm}gr 05, coloration brune et précipité au bout de quelques jours, même avec 0^{mm}gr 01.

En s'en tenant à la dose de 0^{mm}gr 02, on arrive à une proportion de 0 gr. 04 par kilog.

A notre tour, nous avons voulu expérimenter le réactif, en additionnant de la solution décimormale d'iode, conseillée par l'auteur.

Auparavant, suivant notre système, nous avons pris un échantillon de glycérine pure, exempte d'arsenic, auquel nous avons ajouté successivement 1 milligr., 1/10 milligr., 1/50 milligr. As²O³, puis 10 cc. réactif pour 5 cc. glycérine et 2 gouttes d'iode.

En possession de ces tubes-types, nous avons procédé à l'examen de diverses glycérines,

	Deux échantillons ont donné une réaction équivalente à 0 ^{mm} 5 environ arsenic par 10 gr. glycérine, soit 0 gr. 05 par kilog.
1 ^{re} Glycérines industrielles	Un autre a donné un louche, qui a formé dépôt équivalent 0 ^{mm} 05 d'arsenic, soit 5 milligr. par kilog.
	Aussi doit-on rejeter d'une façon absolue l'emploi de ces glycérines pour l'usage médicinal.

2° Glycérines officinales pures à 28°	{	L'examen de trois échantillons divers a été négatif, même après plusieurs jours. Par addition forcément, le résultat a été positif.
3° Glycérines distillées pures à 30°		Différentes marques ont été essayées et n'ont rien donné au réactif.

N. B. — Bien que le réactif Bougault et l'appareil de Marsh ne révèlent pas la présence de l'arsenic, il est des cas cependant où, dans des glycérines dites pures, la présence de l'arsenic ne peut être décelée qu'après destruction par hydrolyse de la combinaison arsenicale.

Dans ce cas le composé arsenical serait à l'état d'éther arsénieux et proviendrait des acides sulfuriques servant à la fabrication première des glycérines brutes. C'est, du reste, ce qui a été démontré par MM. Galimard et Verdier (1). Ils ont obtenu de l'arsenic dans toutes les glycérines pures qu'ils avaient examinées.

GLUCOSE

Le glucose, ou sucre de raisin, employé à faire des sirops, à augmenter la richesse alcoolique de certains vins, est souvent substitué au sucre ordinaire. Il résulte, le plus souvent, de la saccharification de la fécule par l'acide sulfurique. Ce dernier, grand véhicule de l'arsenic, n'en fait-il pas participer le glucose? Oui, et M. Clouet, professeur à l'Ecole de médecine de Rouen, a signalé, en 1877,

(1) G. Galimard et E. Verdier. Travail du Laboratoire de chimie médicale de l'Université de Lyon (février 1906).

la présence de l'arsenic dans le glucose et en a trouvé des proportions variant de 0 gr. 0025 à 0 gr. 007 par kilog.

En outre, en 1885 (1), M. Guyot ayant analysé des vins de deuxième cuvée, fabriqués avec du glucose, examina vingt-quatre échantillons divers. Sept donnèrent des résultats positifs au point de vue arsenical. D'où l'on voit l'importance sous le rapport toxicologique.

C'est pourquoi, nous avons cru bon de soumettre directement au réactif Bougault quelques échantillons de glucose en solution à 1/10 filtrée. A 10 c. c., nous ajoutâmes 10 c. c. réactif; à l'ébullition, nous avons observé, dans les trois tubes examinés, un louche, qui nous laissa perplexes. Mais aucun dépôt ne se produisit, même après plusieurs jours. Pensant que notre solution était trop étendue, nous en avons fait une autre, concentrée à parties égales : 10 gr. glucose pour 10 c. c. eau dist., puis filtré et porté au feu. Nous avons obtenu, dans ce cas, une coloration jaune or, mais pas de précipité.

Alors, gardant ces tubes comme témoins, nous avons ajouté aux mêmes doses 1/10, 1/5, 1 milligr. d'arsenic. En plus du louche précédent, nous avons à ce moment, constaté un dépôt arsenical.

Pour nous assurer de la pureté des échantillons qui n'avaient pas donné de dépôt, nous les avons

(1) *Journal pharm. et chimie*, année 1885, V^e série, t. 12, p. 394. Présence d'arsenic dans quelques vins du canton de Saint-Nicolas-du-Port (M.-et-M.), par E. Guyot.

soumis à l'appareil de Marsh, et nous n'avons constaté ni taches, ni anneaux.

Donc, s'il y a de l'arsenic, en analysant une solution concentrée de glucose, le réactif de Bougault le décélèra.

ACIDES ORGANIQUES

Parmi ces acides, nous en avons examiné un de chaque série :

1^o *Acide acétique*. — Cet acide peut, à la rigueur, contenir de l'arsenic. Les échantillons commerciaux et cristallisables ne nous ont donné aucun résultat.

En procédant par addition, le réactif est absolument sensible pour l'un et l'autre, avec 1/10 et 1/50 de milligr. d'arsenic.

2^o *Acide tartrique*. — Cet acide, préparé avec SO^4H^2 , est susceptible d'être arsenical. Ducher, dans sa thèse de pharmacie, prétend en avoir trouvé jusqu'à 0 gr. 08 par kilog.

Nous avons examiné trois échantillons granulés et cristaux. Un seul en cristaux, de vieille date, nous a donné un précipité qui, comparé avec les tubes-types, pouvait être évalué à 0 milligr. 05 par gramme, soit 0 gr. 05 par kilog.

Le dépôt ne s'est produit qu'au bout de quarante-huit heures. Tous les autres essais ont été négatifs.

3^o *Acide citrique*. — Ducher dit avoir retrouvé 3 milligr. 5 d'arsenic par kilogr. d'acide citrique.

Nous avons examiné trois échantillons divers, qui n'ont absolument rien donné. Mais en additionnant

diverses solutions citriques de 1 milligr. 0 mgr. 10, 0 mgr. 05 d'As²O³, les réactions sont franchement positives.

Ce corps, très employé en limonade purgative, pourra ainsi être rapidement essayé à sa réception.

Sels. — Après l'examen des acides, nous avons voulu aussi examiner quelques sels correspondants : acétates de soude, de potasse, crèmes de tartre, tartrate neutre de potasse, citrates de soude, de magnésie. Aucun de ces produits n'a donné de résultat positif, mais, si l'on procède par addition, l'apparition du louche et du précipité ne fait aucun doute.

Remarque. — D'après les expériences effectuées sur les acides organiques, il nous a semblé que, pour de mêmes doses arsenicales, les réactions étaient en proportion avec les poids moléculaires, par exemple, moins actives avec l'acide citrique qu'avec l'acide tartrique et moins encore qu'avec l'acide acétique.

GLYCÉROPHOSPHATES

Parmi les sels organiques, il est une classe qui a retenu notre attention, ce sont les *glycérophosphates*.

Par leur mode de préparation, utilisant les phosphates et la glycérine, il est tout naturel qu'ils peuvent contenir de l'arsenic, puisque nous avons vu que les phosphates d'une part et la glycérine, d'autre part, étaient souvent arsenicaux, ainsi que l'acide phosphorique.

C'est pourquoi doit-on examiner cette impureté, très dangereuse pour des sels actuellement si employés.

1^o *Glycérophosphates de chaux.* — Nous étant pro-

curé divers échantillons de glycéro, nous avons d'abord préparé des tubes-types avec un glycéro, exempt d'arsenic. Puis, sur ceux à examiner, nous avons ajouté 10 c. c. eau distillée, 10 c.c. réactif et 2 gouttes iode.

Deux ont donné des réactions nettement arsenicales, comme nous l'ont démontré l'appareil de Marsh et la calcination avec un acétate, et les précipités, rapportés aux tubes d'addition, pouvaient être évalués ; l'un à 1/10^e de milligr. par 5 gr. et l'autre 1/50^e environ, soit 2 centigr. et 1 centigr. par kilog de sel.

Les quatre autres échantillons, même au bout de quelques jours, n'ont donné aucune réaction.

Nous avons aussi soumis au réactif quelques échantillons de glycérophosphate liquide, en solution à 1/2 à 1/3. Parmi eux, s'en est trouvé un, dont le dépôt pouvait être évalué à 1/2 milligr. par 10 gr. de produit à 50 %.

Reste à savoir si l'arsenic provenait du glycérophosphate ou de son dissolvant.

2^o *Glycérophosphates de soude*. — Aucun échantillon pâteux ou liquide, ne nous a donné de réaction arsenicale.

3^o *Glycérophosphates de magnésie*. — Sur trois spécimens, un nous a paru donner un louche légèrement brun, qui n'a formé aucun dépôt.

L'appareil de Marsh et la calcination n'ont produit également rien de positif.

En résumé, le réactif de Bougault sera encore très précieux pour retrouver l'arsenic dans les

glycérophosphates, ce qui est assez fréquent dans les produits commerciaux.

Notre travail pourrait s'arrêter là, maintenant que nous avons vu l'action du réactif sur les produits médicamenteux et sa sensibilité pour retrouver dans ces produits l'arsenic comme impureté.

Mais, pour avoir des conclusions encore plus catégoriques, nous avons voulu expérimenter le dit réactif sur des produits composés, médicaments et autres, que nous allons passer en revue.

Bouillies arsenicales

Nous examinerons tout d'abord une série de bouillies à l'usage de la vigne. Dans le numéro de l'*Union Pharmaceutique* du 15 juillet 1907, page 312, il est parlé des vignes arseniquées, voire même des escargots à l'arsenic (1). Il serait fait usage fréquemment, pour détruire les insectes qui dévastent les vignes, de bouillies arsenicales en pulvérisations. De la sorte, l'arsenic serait répandu sur les feuilles, le raisin, les sarments et le sol. Selon les résultats de MM. Bertin-Sans et Ros, cet arsenic se retrouve dans le raisin même ; ils en ont retrouvé sur divers échantillons de vin fait de 0 gr. 001 à 0 gr. 0004 par litre. Bien que la dose ne soit pas excessive, M. Cazeneuve, pour éviter les dangers que peuvent présenter ces bouillies à base de sels arsenicaux de plus en plus employées, réclame leur suppression absolue.

Pour nous, la question a été de savoir si le réactif

(1) Les vignes arseniquées et les escargots à l'arsenic, par R. Romme.

de Bougault pouvait nous permettre de retrouver directement l'arsenic d'une bouillie.

Dans l'*Union Pharmaceutique* de juillet 1907, page 324, nous avons trouvé diverses formules de bouillies arsenicales, que nous avons composées identiquement et soumises au réactif

Voici les résultats obtenus :

		Nous avons fait une bouillie à 1/10000 soit 0 gr. 02 farine, 10 cc. eau, 0 gr. 01 vert.
1 ^{re} Formule de M. Riley	Farine 200 gr. délayée dans eau, 100 litres et ajouter vert Scheele 100 gr.	Nous avons soumis à l'ébullition pour dissoudre l'arsénite du cuivre et, dans la filtration, nous avons ajouté 5 cc. réactif et 2 gouttes iode.
		Aussitôt l'arsenic a été caractérisé par le louche et précipité brun.
2 ^{re} Formule de M. Grosjean	Farine 1 kilog. Vert Scheele 0 k. 240 Eau 100 litres	En opérant comme précédemment, nous avons eu un résultat plus rapide. Aussi nous avons refait une bouillie à 1/100.000 et avons eu une réaction bien nette.

3 ^e Formule de M. Morès	Sulfate de cuivre, 2 kgs dissous dans eau, 50 litres. Ajouter 1 litre solution contenant : arsenite de soude, 150 gr. Ajouter alors lait de chaux composé avec eau, 50 lit., chaux vive, 1 kilog. (avoir soin d'ajouter l'arse- nite avant la chaux.	Là encore, nous avons composé une bouillie à 1/10000. Avons fait bouillir et filtré.
		Puis, sur le filtra- tum, nous avons fait agir 5 cc. réactif et 2 gouttes iode. Aussitôt, la réac- tion habituelle s'est produite.
4 ^e Formule employée au Canada	Sulfate de cuivre, 2 kgs. Chaux vive éteinte, 2 kgs. Vert de Scheele, 0 k. 240. Eau, 150 litres.	En opérant com- me précédemment, le résultat a été en tout point identique.

Conclusions. — Les quatre formules de bouillies ci-dessus ayant été démontrées arsenicales, d'une façon nette et catégorique, on peut conclure que le réactif de Bougault suffira à démontrer la présence de l'arsenic dans toute bouillie, car l'arsenic y entre en proportion très forte.

On voit aussi avec quelle rapidité on pourra déceler l'arsenic dans une bouillie vendue comme non arsenicale et l'étant tout de même.

PRODUITS SPÉCIAUX

En parcourant divers formulaires nous avons trouvé deux produits contenant de l'arsenic.

Nous les avons composés exactement et avons recherché l'arsenic au moyen du réactif, comme suit :

1^o Bain
de
Bourboule

Arseniate de soude,
5 gr. Bicarbonate de
soude, 250 gr.

Nous avons pris
1 gramme du mé-
lange, que nous
avons dissous dans
10 cc. d'eau, puis
ajouté 5 cc. réactif
et 2 gouttes d'iode.
Aussitôt il s'est pro-
duit une masse co-
tonneuse brune, ca-
ractéristique de l'ar-
senic.

2^o Manganate
antidiabétique

Arseniate de soude,
0 gr. 25. Permanga-
nate potasse, 5 gr.
Eau distillée, 95 gr.

Après avoir effec-
tué le mélange, dont
nous avons pris
1/100, nous avons
ajouté 10 cc. eau.
Puis nous avons dé-
coloré par une solu-
tion équivalente
d'acide oxalique pur.

Alors, nous avons
ajouté 5 cc. réactif
simplement. Aussi-
tôt, nous avons eu
un louche qui s'est
accentué et a donné
un faible dépôt après
six heures et très ca-
ractéristique après
douze heures.

Nous avons opéré
en ajoutant 10 cc.
réactif et le dépôt a
été bien plus rapide.

Médicaments

Nous voulons entendre par là les composés, à base d'arsenic ou en contenant, mélangé à d'autres produits. La recherche par le réactif de Bougault sera-t-elle aussi facile et le résultat aussi positif? C'est ce qui nous a été intéressant d'examiner, en passant en revue les granules, pilules, sirops, vins.

1^o Granules. — Nous avons employé les granules inscrits au Codex et ceux employés couramment : granules Dioscoride ou d'acide arsénieux, d'arséniate de soude, de fer à 1 milligramme,

Le mode opératoire a été le suivant : délayer un granule dans 10 cc. eau bouillante. Passer sur du coton hydrophile, puis ajouter 5 cc. réactif et 2 gouttes iode et soumettre à l'ébullition.

Avec tous les granules, nous avons eu la réaction habituelle, louche, puis dépôt brun noirâtre au bout de quelques heures.

Ayant voulu essayer les granules d'arséniate de quinine et de strychnine, nous avons eu un louche blanc avec faible précipité au bout de quelques jours, confirmant ce que nous avons dit au début dans l'essai du réactif sur les arseniates d'alkaloïdes, que ceux-ci étaient plus réfractaires à l'action du réactif que les arseniates minéraux.

En opérant de même façon avec les granules de cacodylate et d'arrhénal, nous avons eu avec les pre-

miers le dégagement de cacodyle caractéristique, et avec ceux d'arrhénal une masse brune, laissant déposer un précipité de couleur kermès de Clusel, signalée déjà au début de nos expériences.

Remarque. — A la suite de nos expériences sur des granules de diverses origines, nous avons observé que sur des granules de même marque, on obtenait des réactions différentes, c'est-à-dire avec les uns, une coloration et un précipité plus rapides qu'avec d'autres de même dose, et des dépôts plus ou moins volumineux. Ce qui prouverait que souvent la répartition du principe actif dans les granules est défectueuse et le dosage peu rigoureux.

2° Pilules. — Par pilules nous voulons entendre les médicaments composés, ordonnés par les docteurs sous forme pilulaire.

1) *Pilules sans extrait, ni sucre.* — Nous avons pris pour exemple les pilules arsenicales du Codex et d'autres composées avec de la gomme et de la glycérine pour excipient. Alors après trituration dans 10 cc. eau bouillante, filtration sur coton hydrophile, et addition du réactif : la réaction habituelle est absolument nette.

2) *Pilules avec extrait, miel ou sirop.* — Il est impossible d'obtenir quoi que ce soit de caractéristique directement, car tout devient noir, sauf pour les pilules contenant du cacodylate, donnant le dégagement de cacodyle.

CACHETS

Parmi les formules relevées, presque toutes contiennent $1/4$ à $1/2$ milligramme d'arséniate de soude ou de fer, ou de strychnine, associé à d'autres produits médicamenteux.

Deux cas se sont présentés : l'un, où tout le composé est soluble, l'autre, où une partie seulement se dissout. Dans ce dernier cas, après avoir chauffé à l'ébullition pour dissoudre le principe arsenical, nous avons passé sur du coton hydrophile et alors nous étions comme dans le premier cas, en possession d'une solution.

En ajoutant à ce moment 10 cc. réactif, et chauffant, l'arsenic est décelé très rapidement.

SIROPS ARSENICAUX

Avant d'expérimenter un sirop arsenical, nous avons voulu voir l'action du réactif sur le sirop simple. Le résultat a été, sous l'influence de la chaleur, une coloration brune intense ne présentant par la suite aucun dépôt.

Ayant alors soumis au réactif un sirop de formule suivante :

Arséniate de soude.....	0 gr. 01
Sirop simple.....	10 cc.

nous avons eu également une couleur noirâtre, mais alors formant dépôt.

Nous avons décanté la liqueur surnageante, délayé

le dépôt dans de l'eau et soumis à nouveau à la chaleur avec 5 cc. de réactif, ce qui nous a donné une liqueur jaune et un précipité noir abondant.

Etions-nous réellement en présence d'arsenic? Pour nous en assurer, nous avons soumis le tout à l'appareil de Marsh, qui nous a donné les taches et anneaux caractéristiques de l'arsenic.

Lorsqu'on a à faire à un sirop plus compliqué et contenant des extraits, il n'est pas possible de retrouver directement l'arsenic.

VINS MÉDICAMENTEUX ARSENICAUX

Comme nous l'avons remarqué dans la toxicologie de l'arsenic, les vins peuvent être arsenicaux par addition de glucose au moût, par l'emploi d'acides sulfurique et chlorhydrique, ou par la coloration artificielle des vins à l'aide de fuschine arsenicale et de ses résidus.

Pour rechercher l'arsenic, on détruit la matière organique par les méthodes courantes et on retrouve l'arsenic au moyen de l'appareil de Marsh.

Lorsqu'il s'agit des vins médicamenteux, l'arsenic peut se retrouver de façon identique. Mais ne pourrait-on pas utiliser le réactif de Bougault au lieu de H^2S ou de l'appareil de Marsh? Et y a-t-il nécessité de détruire la matière organique?

Première expérience. — Nous avons donc composé d'abord un vin arsenical simple, de formule suivante :

Vin rouge ordinaire.....	1.000 grammes
Arséniate de soude pur ..	0 gr. 20

Nous avons décoloré 100 cc. de ce vin avec 10 gr. de bon noir animal, en laissant en contact une demi-heure, puis filtré.

Sur le filtratum nous avons fait agir le réactif de Bougault : 10 cc. sur 10 cc. vin décoloré, puis porté au feu. Au bout de 48 heures, on perçoit une légère opalescence violacée, sans aucun dépôt. Si l'on attend trois jours, l'opalescence s'accroît et un léger dépôt bleuâtre apparaît, parfaitement tangible au bout de huit jours.

Voulant nous assurer si le vin normal non arsénifié donnerait la même réaction, nous avons opéré exactement de même, mais huit jours après, nous n'avons constaté ni trouble, ni dépôt.

Le vin naturel que nous avions arsénifié était de couleur franche peu foncée et titrait 8°.

Deuxième expérience. — Nous avons employé le même vin décoloré auquel nous avons ajouté 2 gr. de sirop simple pour 10 cc. de vin. Dans un tube, nous avons ajouté de l'arséniate de soude et dans les deux 5 cc. de réactif, puis soumis à la flamme. Aussitôt, on a obtenu une coloration brune épaisse dans le tube non arsénifié, et une coloration noirâtre dans le tube arsénifié. Quant à un dépôt, le tube arsénifié en présente un, mais nous ne pouvons de là conclure à une réaction caractéristique de l'arsenic.

Troisième Expérience. — Nous avons voulu faire un essai sur un vin de liqueur Malaga et Samos. La

décoloration au noir animal est presque impossible. Quoiqu'il en soit, après décoloration incomplète, un échantillon arsenié ou non, soumis à la flamme, une fois le réactif ajouté, offre une masse brune cotonneuse, égale dans les deux cas. Pour distinguer l'arsenic, ce n'est pas possible, et encore moins, si l'on y ajoute du sirop, comme dans la plupart des cas. Aussi, dans le cas d'un vin composé, à base d'arseniate et de Malaga, la recherche directe de l'arsenic ne pourra être effectuée. Et il faudra avoir recours à la destruction du vin par une méthode courante, ce qui a fait l'objet de notre quatrième expérience.

4^e Expérience. — Ayant donc composé un vin de formule suivante :

Vin de quina.....	1000
Sirop d'Ecorce.....	100
Arseniate de Soude.....	0.20

nous en avons pris 100 gr. contenant donc 0 gr,02 d'arseniate. Nous avons fait évaporer, puis détruit la matière selon la méthode d'A. Gautier par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ et $\text{Az O}^3 \text{H}$. Une fois le charbon obtenu, nous avons lavé à l'eau bouillante, en laissant macérer 1 heure. Alors nous avons filtré et partagé en 2 tubes les 30 centimètres cubes d'eau bouillante employés. La liqueur était tant soit peu teintée en jaune. Ayant alors ajouté 10 centimètres cubes du réactif de Bougault et porté à la flamme, nous avons obtenu dans les 2 tubes une coloration cotonneuse brune et un dépôt brunâtre, moins noirâtre, disons-le, que celui obtenu avec une solution pure de 0 gr. 01 centigr.

d'arséniate de soude dans 15 centimètres cubes d'eau distillée.

Etions-nous réellement en présence d'un précipité arsenical ? Pour nous en assurer, nous avons filtré, séché et fait calciner le précipité avec de l'acétate de potasse, Une légère odeur de cacodyle s'est dégagée mélangée à une autre difficile à définir.

C'est pourquoi notre avis serait, que pour la recherche de l'arsenic dans un vin médicinal composé, après la destruction du vin, la méthode de Marsh serait seule concluante de la présence de l'arsenic, car le procédé que nous avons employé n'est pas assez catégorique, à moins peut-être de détruire une plus grande quantité de vin, qui contiendrait alors davantage d'arsenic.

EAUX MINÉRALES ARSENIQUES

Au début de notre travail nous avons vu que, d'après A. Gautier, l'eau de mer contient de l'arsenic combiné à la matière organique, sous une forme analogue à celle de l'iode.

Indépendamment de l'eau de mer, il existe d'autres eaux arsenicales. L'arsenic s'y trouve généralement à l'état d'acide arsenique uni au sodium. Il existe aussi fréquemment dans les boues minérales combiné au fer, au calcium, à l'alumine, formant des arsénates insolubles.

Pour la recherche de l'arsenic à l'état d'arséniate de soude dans les eaux minérales, l'opération est assez longue. Il faut concentrer, aciduler, faire passer

S^2H , laisser reposer le précipité, qu'on reprend par CS^2 pour dissoudre S, puis le nouveau résidu d' AsS^3 est enlevé par le carbonate d'ammonium. La solution ammoniacale est évaporée et le résidu oxydé par $SO^4H^2 + AzO^3H$. On dissout dans l'eau, neutralise et précipite par AzO^3Ag , qu'on recueille sur un filtre, sèche, lave et pèse.

Il nous a paru bon de faire un essai avec le réactif de Bougault, et voici comment nous avons opéré :

Nous avons expérimenté l'eau de la Bourboule, source Perrière, la plus riche en arsenic des eaux minérales naturelles et contenant, d'après l'analyse, *28 milligrammes d'arséniate de soude par litre*.

1^o Ayant opéré sur l'eau directement avec 10 cc. réactif pour 15 cc. eau de la Bourboule, c'est-à-dire 0 mmgr. 42 d'arséniate de soude, nous avons obtenu un louche faible, peu caractéristique de suite, avec un léger dépôt au bout de quarante-huit heures. Ne trouvant pas la réaction assez caractéristique, nous avons agi autrement.

2^o Nous avons mesuré 100 cc. eau de la Bourboule dans une capsule de porcelaine absolument propre et avons concentré par ébullition jusqu'à 10 c. cubes, que nous avons filtrés dans un tube à essai. Puis, nous avons rincé la capsule avec 10 cc. réactif. Il y a eu dégagement de Co^2 , provenant du bicarbonate contenu dans l'eau, et nous avons versé dans le tube le filtratum ; après quoi nous avons fait bouillir et ajouté 2 gouttes d'iode. Aussitôt une coloration brune s'est produite, suivie d'un précipité, ne laissant aucun doute au point de vue arsenical.

Du reste, pour nous le confirmer, nous avons fait une solution contenant 2 milligr. 8 d'arséniate de soude pour 10 cc. eau. En ajoutant 10 cc. réactif et opérant comme avec l'eau de la Bourboule, nous avons constaté, par comparaison, que les deux réactions étaient identiques.

Il est à présumer qu'avec d'autres eaux arsenicales, en suivant le même mode opératoire, on obtiendra le même résultat.

Donc, en nous reportant au premier procédé décrit pour la recherche de l'arsenic dans une eau minérale, nous constatons l'avantage, aussi bien au point de vue rapidité qu'efficacité, du second procédé par nous décrit.

ACTION DU RÉACTIF SUR LES SELS D'ANTIMOINE

Ces deux corps, qu'on peut rechercher également par l'appareil de Marsh, offrent des réactions distinctes comme taches et anneaux. En sera-t-il de même avec le réactif de Bougault? C'est ce que nous avons examiné pour être complet, bien que l'antimoine ne se rencontre pas, comme l'arsenic, parmi les impuretés courantes des médicaments et ne soit pas aussi toxique.

Pour nos essais, nous avons employé les sels d'antimoine les plus courants : oxyde blanc d'antimoine, kermès et émétique. Nous avons pris 0 gr. 01 centigr. de produit, auquel nous avons ajouté 5 cc. eau distillée et 5 cc. réactif, puis porté à la flamme.

Voici nos résultats :

1^o Avec l'oxyde blanc, après 24 heures, ni trouble, ni dépôt ;

2^o Avec le kermès officinal. — Le kermès peut quelquefois contenir de l'orpiment, lorsqu'il a été préparé avec un sulfure d'antimoine arsenical.

Pour retrouver l'arsenic, on fait une solution de kermès à essayer dans l'acide chlorhydrique pur. Cette solution est limpide. En la portant à l'ébullition, on chasse H^2S . On filtre alors sur un tampon d'amianté. Dans le filtratum, on ajoute 10 cc. réactif et, en chauffant, s'il y a de l'arsenic dans le kermès, on obtient, selon la quantité, coloration ou précipité brun.

C'est le procédé également indiqué par le nouveau Codex pour la recherche de l'arsenic dans le kermès.

3^o Avec le tartre stibié ou émétique, au bout de 24 heures, louche insignifiant, blanchâtre, sans dépôt.

Donc, le réactif de Bougault n'agit pas sur les sels d'antimoine à la dose de 1 centigr., comme sur ceux d'arsenic. Il en est de même à doses plus élevées.

CONCLUSIONS

1^o A côté de la méthode de Marsh, qui sert toujours de critérium dans la recherche de l'arsenic, il en est d'autres employées couramment depuis la dialyse jusqu'à la méthode biochimique de Gosio, sans oublier les nombreux procédés chimiques de Reinsch, Berntrop, Langmuir, etc.

2^o Toutes ces méthodes ont leur valeur, mais souvent elles ne seront pas pratiques pour le pharmacien qui veut rechercher l'arsenic comme impureté dans un produit courant, tel que sous-nitrate de bismuth, phosphates, sulfates, etc.

3^o Aussi le choix du procédé de recherche par le réactif d'Engel, puis Bougault nous a paru tout indiqué.

4^o Le procédé est *pratique*, pouvant être employé aussi bien dans une campagne que dans une ville, et avec cela *rapide* et *sensible*.

5^o Le réactif de Bougault, avec addition d'iode, décèle d'une façon péremptoire l'arsenic dans les composés médicamenteux arsénicaux, arséniates minéraux et organiques, dans les cacodylates, les méthylarsinates.

La réaction est toujours la même, aussi nette et aussi sensible.

6^o La recherche de l'arsenic comme impureté dans les produits chimiques, employés quotidiennement en thérapeutique, se fait de la même manière, aussi simplement par la même méthode.

7^o Nous l'avons retrouvé dans les acides minéraux, chlorhydrique, sulfurique, phosphorique; dans les sels divers : azotates, carbonates, chlorures, phosphates, sulfates, dans l'eau oxygénée.

8^o Nos résultats ont été également concluants avec les corps organiques, susceptibles d'être arsénicaux, tels que la glycérine, le glucose, les acides acétique, tartrique, citrique; les glycérophosphates divers.

9^o Nos essais sur divers produits nous ont également donné entière satisfaction et l'arsenic contenu dans les bouillies diverses, employées en viticulture, dans certains produits spéciaux, a été parfaitement reconnu par le même moyen.

10^o Dans les médicaments arsénicaux, contenant du sucre, tels que : granules, sirops, vins, la réaction habituelle, si elle a lieu, ne peut être perçue, car le sirop simple seul avec le réactif donne une masse brune épaisse, masquant tout.

11^o Une conclusion intéressante est l'action du réactif sur une eau arsénicale, comme celle de la Bourboule, où l'arsenic apparaît très rapidement, donnant la réaction habituelle d'une façon indubitable.

12^o Les sels d'antimoine ne donnent pas de réaction semblable, il n'y a pas lieu à erreur.

Donc, d'une façon générale, d'après les conclusions ci-dessus, le pharmacien peut se servir en toute sécurité, du réactif de Bougault pour rechercher l'arsenic, comme impureté dans un produit médicamenteux. Il aura toute satisfaction, sans avoir besoin d'appareils dispendieux, ou de manipulation délicate. Il opérera rapidement et sûrement.

Le Président de la Thèse,

FLORENCE.

Vu :

Le Doyen :

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 30 janvier 1909.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- A. VALEUR. — Arsenic (chimie et toxicologie) thèse d'agrégation
Paris, 1^{er} fév. 1904.
- BERTHELOT. — *Bull. Soc. chim.*, 49, p. 961.
- E. BONJEAN. — *Bull. Soc. chim.* 1900, 23, p. 405-408.
- PARMENTIER. — C. R. 128, p. 1406.
- A. GAUTIER. — C. R. 137, p. 232.
- C. R. 129, p. 929-936. 1899,
- Sur l'existence de l'arsenic chez les animaux et sa
localisation dans certains organes.
- STEIN. — *Journal für prakt. Chem.* 51-53.
- G. BERTRAND. — Sur la recherche, l'existence de l'arsenic
dans l'organisme.
- Annales de l'Institut Pasteur, 16, p. 553. 1902.
- *Bull. Soc. chim.*, 27, p. 847. 1902.
- Sur la recherche et la preuve de l'existence de l'ar-
senic chez les animaux, *Annales chim. et phys.* 7^e série,
29, p. 1. 1903.
- MOISSAN. — C. R. 99, p. 874, 1884. Le Fluor et ses com-
posés, Paris 1900, p. 190.
- C. PREIS. — *Liebig's Annale* 257, p. 178.
- E. GOZARVAZI. — D. Chem. Gesell., 2, p. 2654 et 30, p. 244.

- OPPENHEIM. — *Journal F. Prakt.*, 71, p. 278,
E. RITTER. — *Bull. Soc. chim.*, 21, p. 151.
JANOWSKI. — *D. Chem. Gesell.*, 6, p. 216.
M. FOURNEAU. — *Bull. pharm.*, p. 186, avril 1907.
WERTHEIMER. — *Dictionnaire physiologique de Richet*, 1,
p. 679.
ORFILA. — *Dictionnaire des Sciences médicales*.
CHAPUIS. — *Traité de toxicologie*, p. 43, Paris 1882.
HOFMANN ET LUDWIG. — *Rev. d'hygiène*, 1, p. 79, 1879.
Annales d'hygiène publ. et médecine légale, 3^e série, 34,
p. 113, 1890.
Journal pharmacie et chimie, 6^e série, 15, p. 627, 1902.
CHEVALLIER. — *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 2^e série, 25,
p. 15, 1866.
BORDAS. — *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 3^e série, 46, p. 97,
1901.
V. CONGIT. — *Ann. hyg. publ. et méd. lég.*, 3^e série, 20,
p. 348, 1888.
J. BOUGAUT. — *Journal pharmacie et chimie*, 6^e série, 15,
p. 627, 1902, p. 26, p. 13-14, 1901.
TRADUCTION du *The Edimburg new Philosophical Journal*.
I. Pharmacie et Chimie, 27, p. 852 (1902).
G. BERTRAND. — *Bull. Soc. Chim.*, 27, p. 852 (1902). *An-*
nales Chem. et Phys., 7^e série, 29, p. 18 (1903) et 7^e série,
29, p. 15 (1903).
L. DUCHER. — *Emploi nouveau des sulfures alcalins dans la*
purification des acides sulfurique et chlorhydrique arse-
nicaux, destinés à la préparation de quelques produits chi-
miques médicamenteux et alimentaires. Thèse soutenue Fa-
culté Lyon (12 juillet 1881).
BLONDLOT. — *Ann. Chim. et Phys.*, 3^e série, 68, p. 186
(1863).
A. GAUTIER. — *Bull. Soc. Chim.* 24, p. 200 (1875), 27, p.
1030 (1902), 23 p. 803 (1905).
DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie*, p. 530 (Paris
1886).

- GRAHEM. — *Ann. der Chem. und Phar.*, 121-63.
- THORPE. — *Chem. Soc.*, 87, p. 975 (1903).
- HUGO REINSCH. — *Journal f. prakt. Chem.*, 24, p. 244.
- C. BERNTRUP. — *Chem. News*, 85, p. 122 et *Zeit. Anal. Chem.*, 41, p. 11.
- LANGMUIR. — *Ann. Chem. Soc.*, 24 p. 133 (1899).
- BARRAL. — Précis d'analyse chimique quantitative. p. 367.
- LOCKMANN. — *Ztschr. des Allg. osterr. apoth. V.* 1987, S. 744.
- GOSIO. — *Archives Italiennes de Biologie*, 18, p. 252-298 (1892) et *Revista d'igiène et sanita publica*, p. 661 et 693 (1900).
- BIGINELLI. — *Gazetta chimica Italiana*, 34, p. 58 (1901).
- E. CAMET. — Recherche de l'arsenic dans quelques médicaments et substances qui servent à les préparer (Faculté Montpellier, juillet 1888. *Journal Pharm. et Chimie*, février 1903. avril 1907, avril 1885, 5^e série, t. 12, p. 394 (présence de As. dans quelques vins du canton de Saint-Nicolas-du-Port (M.-et-M.), par M. Guyot.
- CHEVALIER-BAUDRIMONT. — *Dict. des altér., falsif.*, t. II, p. 298 (1897).
- WURTZ. — *Dictionnaire*, t. IV, p. 1527, t. I, p. 464 (1894).
- SCHLAGDENHAUFFEN. — Sur la présence de As³ dans les produits oxydés du phosphore (*Union pharm.* oct. de 1894).
- J. GALIMARD et VERDIER. — *J. Pharm. et Chim.*, 16 fév. 1906.
- CAZENEUVE. — Sur les dangers de l'emploi des insecticides à base arsenicale en agriculture (méd., p. 81, fév. 1908).
- K. ROMME. — Les vignes arseniquées et les escargots à l'arsenic. *Union*, p. 317 (juillet 1902).
- Répertoire de pharmacie.* — Boullies arsenicales pour la destruction des insectes nuisibles à l'agriculture, à la viticulture et aux arbres fruitiers. *Union*, p. 323 (juillet 1902).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
CHAPITRE I. — Généralités sur la question arsenicale...	7
CHAPITRE II. — Méthodes de recherches de l'arsenic...	18
a) Méthodes physiques.....	18
b) Méthodes chimiques.....	20
c) Méthode biochimique.....	30
CHAPITRE III. — Recherches de l'arsenic dans les médicaments	32
1) Essai du procédé sur les sels arsenicaux, minéraux et organiques.....	39
2) Essai et application sur les médicaments pouvant contenir As comme impureté	47
3) Essai et application sur les médicaments courants.....	74
CONCLUSIONS	84

